UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Année 1932 — N° 9

DE L'UTILISATION DU LÉVULOSE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

(REVUE CRITIQUE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 avril 1932

PAR

MARCEL GILLE

Né le 27 février 1905 à Oran

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

MEMBRES DU JURY :

MM. LEBON, *Professeur de thérapeutique* ..... PRÉSIDENT

GILLOT, *Professeur de clinique médicale et Hygiène infantile* .. .. } JUGES

PORTES, *Professeur de physique médicale* ..... }

HERMANN, *Agrégé (Physiologie)* ..... }

ALGER

IMPRIMERIE P. GUIAUCHAIN

1932

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Année 1932 — N° 9

DE L'UTILISATION DU LÉVULOSE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

(REVUE CRITIQUE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 avril 1932

PAR

MARCEL GILLE

Né le 27 février 1905 à Oran

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

MEMBRES DU JURY :

MM.	LEBON, *Professeur de thérapeutique*	PRÉSIDENT
	GILLOT, *Professeur de clinique médicale et Hygiène infantile*	JUGES
	PORTES, *Professeur de physique médicale*	JUGES
	HERMANN, *Agrégé (Physiologie)*	JUGES

ALGER
IMPRIMERIE P. GUIAUCHAIN

1932

UNIVERSITÉ D'ALGER

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN	MM. LEBLANC (✻, ⚕, I. ✪).
DOYEN HONORAIRE	HÉRAIL (✻, I. ✪).
ASSESSEUR	GILLOT (I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique	MM. CANGE (✻, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile	GILLOT (I. ✪).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique obstétricale et puériculture du 1er âge	LAFFONT (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LOMBARD (✻, ⚕, I. ✪).
Clinique médicale	AUBRY (✻, ⚕, I. ✪).
Histologie et Embryologie	WEBER (✻, ⚕, I. ✪).
Anatomie pathologique	POUJOL (I. ✪).
Chimie biologique et médicale	MAILLARD (✻, I. ✪).
Hygiène, hydrologie et climatologie	CHASSEVANT (O. ✻, I. ✪, O. ✹).
Physiologie	TOURNADE (O. ✻, ⚕, I. ✪).
Pharmacie	MUSSO (I. ✪).
Médecine légale	GIRAUD (✻, ⚕, I. ✪).
Anatomie	LEBLANC (✻, ⚕, I. ✪).
Microbiologie et cryptogamie	PINOY (✻, I. ✪).
Physique médicale	PORTES (✻, ⚕, I. ✪).
Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire	CABANES (✻, ⚕, I. ✪).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (⚕, A. ✪).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. ✪).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (A. ✪).
Pathologie générale et pathologie médicale	POROT (A. ✪).
Thérapeutique	LEBON (✻, ⚕, A. ✪).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER (⚕), agrégé (Histologie).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (✻, I. ✪). HÉRAIL (✻, I. ✪).

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-femmes	MM. FUSTER (✻, ⚕, I, ✪).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	H. ABOULKER (✻, ⚕).

AGRÉGÉS

Chirurgie	MM. DUBOUCHER (I. ✪). FERRARI (I. ✪). MOGGI (✻)
Médecine	N...
Physiologie	HERMANN (✻, ⚕, A. ✪).
Anatomie	RIBET (⚕, A. ✪).
Chimie médicale	N. .
Obstétrique	HOUEL (✻, ⚕, A. ✪).
Histoire naturelle pharmaceutique	N...

AGRÉGÉ LIBRE

M. BATTEZ.

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

JE DÉDIE CETTE THÈSE :

A LA MÉMOIRE DE

JEAN BORINI

Il fut notre meilleur ami.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Le grand amour que nous leur portons ne saurait mesurer l'infinie gratitude qu'appelle leur vie de travail et de sacrifices.

A MA FEMME ;

A MON FILS ALAIN ;

A MES FRÈRES :

CHARLES - RENÉ - PIERRE ;

A TOUS LES MIENS ;

A MES AMIS ;

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEBON

Professeur de thérapeutique clinique

Chevalier de la Légion d'honneur

qui voulut bien nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage de profond respect et de reconnaissance.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILLOT

Professeur de clinique médicale infantile

Chevalier de la Légion d'honneur

Notre assiduité dans son service dit mieux qu'un long discours l'attrait incomparable de son enseignement ; nous le remercions de la confiance qu'il voulut bien nous accorder lors de nos différents passages dans son service.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES

Professeur de physique médicale

Chevalier de la Légion d'honneur

La clarté de son enseignement, et l'accueil qu'il nous réserva lors de nos rencontres à l'occasion de ce travail resteront un des meilleurs souvenirs de notre vie d'étudiant.

Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HERMANN

Chargé du cours de médecine expérimentale

Chevalier de la Légion d'honneur

L'instigateur de ce travail.

Dès le début de nos études, il fut pour nous le maître aimé ; à l'occasion de ce mémoire, il nous fit le grand honneur de nous témoigner une bienveillante sympathie.

Qu'il reçoive ici une faible marque de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BENHAMOU

Médecin des hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

C'est à son enseignement clair et si vivant que nous devons d'aimer la médecine.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

STAGE

1924-1925 *MM. COSTANTINI.*
GILLOT.

1925-1926 *MM. CURTILLET* (*in memoriam*).
ARDIN-DELTEIL (*in memoriam*).

EXTERNAT

1926-1927 *MM. DUMOLARD.*
LAFFONT.

INTERNAT

1927-1928 *MM. PELISSARD.*
ARDIN-DELTEIL (*in memoriam*).

1928-1929 *MM. GILLOT.*
RAYNAUD.

1930-1931 *MM. BENHAMOU.*
GILLOT.

1931-1932 *M. DERRIEUX.*

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

INTRODUCTION

Peu de questions, autant que le traitement du diabète, ont passionné les cliniciens de tous les temps.

Depuis que les découvertes récentes de la physiologie et de la chimie ont élargi d'une façon pratiquement illimitée le cercle de nos connaissances, la question si complexe du diabète et de son traitement paraît s'être éclairée d'un jour nouveau, et entrer dans une phase définitive. Grâce en effet aux procédés actuels d'investigation, ayant permis la connaissance scientifique de la nature exacte du diabète pancréatique, il est désormais possible de fixer au lit du malade les directives immuables qui commandent son traitement rationnel.

Nous verrons dans un chapitre ultérieur une évocation rapide des conceptions actuelles de la thérapeutique du diabète ; aussi bien nos recherches bibliographiques nous ont montré que même à l'époque de l'empirisme (avant Claude Bernard) de nombreux chercheurs avaient déjà fait des remarques intéressantes sur le métabolisme apparent du lévulose chez le diabétique et, quoique ne disposant pas des données et des méthodes d'exploration de la science moderne, leurs observations constituaient d'ores et déjà des directives séduisantes pour l'emploi de ce sucre dans le traitement du diabète.

Depuis, de nombreux travaux sur le cycle du lévulose à l'état normal et pathologique n'ont fait que confirmer les données des premiers chercheurs, et ont permis d'établir la valeur nutritive, puis thérapeutique de ce sucre.

Or, les traités classiques n'accordent qu'une place des plus restreintes au rôle du lévulose ; des articles

nombreux et bien documentés ne le mentionnent même pas.

Nous avons donc pensé qu'on n'avait peut-être pas assez insisté sur l'importance de ce sucre au cours du métabolisme hydrocarboné chez le diabétique, et qu'il était bon de reprendre dans une monographie la série des recherches qu'ont déjà publiées de nombreux auteurs ; et cette compilation suffirait déjà à elle seule à justifier ce modeste travail.

La première partie de cette étude, l'argument expérimental, concerne le cycle du lévulose au laboratoire, dans l'organisme normal, et au cours du diabète pancréatique expérimental.

Dans la deuxième partie, qui est l'argument clinique, nous avons relaté les recherches poursuivies en clinique humaine sur le degré d'utilisation du lévulose par l'organisme diabétique, en particulier sous l'influence de l'insuline.

Enfin, dans un dernier chapitre critique, nous avons repris en une vue d'ensemble le rôle qui nous paraît revenir à ce sucre en diététique diabétique : rôle essentiellement thérapeutique.

HISTORIQUE

Les premières recherches touchant l'utilisation du lévulose par l'organisme diabétique remontent à Kultz (1). Cet auteur montra en effet, en 1874, que « les sucres lévogyres » administrés à des doses relativement élevées à des diabétiques même graves, n'augmentaient que très faiblement la glycosurie. De là, l'idée de recommander aux diabétiques le miel dont le sucre, on le sait, contient 50% environ de lévulose, et du pain de farine de topinambours, très riche en inuline qui se dédouble au cours de la digestion en deux molécules de lévulose.

Cette propriété avait été remarquée et utilisée d'une façon tout à fait empirique par A. Bouchardat (2) qui, dès 1851, prescrivait à des diabétiques des « cures » alternatives d'inuline et de sucre d'inuline, car il avait remarqué que ces substances n'étaient pas éliminées par les urines. A cette époque, l'auteur insistait déjà sur la nécessité de ne pas « donner le sucre d'inuline en trop forte proportion à la fois ».

Worm-Muller (20) remarquait également en 1885, que le lévulose ou l'inuline, génératrice de lévulose, ingérés par des diabétiques, n'augmentait pas leur glycosurie.

Cependant la méthode de travail de Kultz et de ses contemporains ne comportait pas la précision des procédés d'investigation actuels, et se bornait à l'étude de la courbe de la glycosurie, pierre de touche de l'état d'un diabétique à cette époque là.

En 1893, sous l'impulsion de la méthode de Claude Bernard, Minkowsky (3) réalisait le premier la dépancréatisation de l'animal et posait la première pierre de l'édifice remarquable que constituent nos connais-

sances actuelles sur la sécrétion interne du pancréas et son rôle dans la glycolyse.

Minkowsky montrait comme Kultz, que l'ingestion de lévulose à doses moyennes, n'augmentait que très faiblement la glycosurie du chien totalement dépancréaté, à diabète maximum par conséquent. Les mêmes recherches pratiquées dans les mêmes circonstances en utilisant le saccharose indiquaient une glycosurie correspondant à la moitié seulement du sucre ingéré. Ce résultat se comprend bien si on se rappelle que le saccharose se dédouble à parties égales en glucose, qui est éliminé, et en lévulose qui est retenu dans l'organisme.

Sous quelle forme ?

Minkowsky établissait que, conformément aux prévisions données par les recherches de la glycosurie, le levulose se fixait dans l'organisme à l'état de *glycogène*. Alors que le foie et les muscles de ses animaux dépancréatés et nourris de sucres dextrogyres ne contenaient pratiquement pas de glycogène, le foie d'aminaux ayant ingéré du lévulose en contenait une proportion remarquable. « Ainsi, un sucre lévogyre était capable de reconstituer une réserve importante de glycogène, d'ailleurs à pouvoir rotatoire droit, alors que le dextrose en est incapable ».

L'auteur ajoutait que le glycogène ainsi formé présentait les mêmes caractères que le glycogène hépatique habituel, notamment une rotation spécifique à droite de 212°.

De nombreux chercheurs devaient reprendre et confirmer ces travaux : Seegen (4) en 1893 se basant sur les recherches de Luchsinger (5) et Salomon (6) admet cette propriété de l'inuline et des sucres levogyres, à savoir qu'ils sont glycogéno-formateurs. En 1898, E. Hédon (7) à Montpellier entreprend des recherches aujourd'hui classiques, et montre qu'un chien diabétique auquel on administre du saccharose

présente nettement du glycogène dans le foie (manifestement dû au lévulose provenant de l'interversion). Naunyn (8) de son côté et à la même époque observait que l'organisme diabétique peut utiliser les sucres lévogyres, sans présenter d'augmentation de la glycosurie ; selon lui, seules de très fortes doses de ce sucre prises pendant un très grand laps de temps seraient capables d'engendrer une glycosurie appréciable. Par ailleurs, il avait pu en faire prendre à certains diabétiques jusqu'à 100 grammes sans observer de modifications de la glycosurie. En conformité avec cet auteur, Haycraft (9), Palma (10) et Bohland (11) publient en 1894 les résultats de leurs recherches cliniques où ils constatent qu'après avoir administré à des diabétiques de fortes doses de lévulose (de cent à cent cinquante grammes), la moitié seulement du sucre ingéré reparaît dans les urines sous forme de glycose et une quantité insignifiante (de 5 à 8%) sous forme de lévulose.

En 1902, Marcel Brocart (23) étudiait chez l'animal l'utilisation des différents hexoses dans la nutrition, en recherchant le passage des sucres dans l'urine, et la glycogénie hépatique. Il concluait de ses travaux que, des trois hexoses, le lévulose est plus facilement assimilable que le glucose et le galactose, et il envisageait l'utilisation de ce sucre dans la diététique du diabète.

Nous verrons plus loin quelle interprétation il y a a lieu de donner à ce fait.

Les travaux que nous venons d'évoquer ne s'étaient pas encore préoccupés de démontrer la consommation par l'organisme du glycogène formé par le lévulose. La preuve de cette consommation devait être établie en 1902 par Hanriot (12), par la découverte de modifications profondes portant sur les gaz exhalés et les échanges respiratoires chez le diabétique.

Les permières recherches dans cet ordre d'idée et qui datent de 1876, sont dues à Voit et Pettenkofer (13).

L'année suivante, Pfluger désigna sous le nom de « *quotient respiratoire* », le rapport $\frac{CO^2}{O^2}$

Depuis ces travaux, Von Mering et Zuntz (14), Laves (15), Lafon (16), Richet (17), par une série de recherches établirent de façon indiscutable, que dans les tissus du sujet normal, le glucose est l'objet d'une véritable combustion, et que de cette combustion, résulte une élimination de CO^2.

Reprenant chez le diabétique les mêmes recherches touchant les échanges respiratoires, Hanriot (12) montre que dans ce cas, l'ingestion de glucides ne fait pas monter le quotient respiratoire comme normalement, et que par conséquent, le glucose, n'est pas chez le diabétique comburé comme il l'est chez l'individu normal.

Or, Weintraud et Laves (15) en 1894, Leyden (24) de Renzi et Reale (25), Battistini (26), Achard (19), Hale White (27), Von Noorden (28), montraient par leurs expériences qu'un diabétique autant qu'un chien dépancréaté, bien que présentant une insuffisance glycolytique marquée, voit son quotient respiratoire augmenter après ingestion de lévulose, signe certain de la consommation de ce sucre,

Nombreux sont les auteurs qui ont adopté cette manière de voir : Lépine (29), Desbouis (21). Verzar (18), Rouillard (22), Binet (30), ont tour à tour vérifié le fait, et apporté chacun une contribution nouvelle à l'étude de l'utilisation du lévulose chez l'individu normal et dans l'organisme diabétique. On peut en conclure que, contrairement aux aldoses, les cétoses peuvent provoquer dans le foie diabétique une mise en réserve de glycogène.

Nous allons voir comment on peut concevoir le mécanisme d'une telle transformation.

PREMIÈRE PARTIE

L'ARGUMENT EXPÉRIMENTAL

PREAMBULE

Avant d'aborder l'étude du rôle que le lévulose joue dans l'économie du diabétique, il nous paraît indispensable de revoir rapidement les données que la chimie et la physiologie ont établies, touchant l'utilisation de ce sucre chez le sujet sain, car le problème pathologique repose sur la connaissance des recherches physiologiques, et, au seuil de cette étude, nous ne pouvons mieux faire que d'évoquer la haute autorité de Claude Bernard (30) ; « *la maladie n'est point due à l'apparition d'un mécanisme nouveau ; elle est constituée par le dérangement survenu dans un mécanisme fonctionnel normal. La physiologie, science de la vie, contient nécessairement la pathologie, science de la maladie. L'étude qui doit nous préoccuper est donc celle qui nous conduira à la connaissance complète de la fonction normale. En apprenant les conditions qui la déterminent, nous saurons les conditions pathogéniques qui la dérangent, du même coup, nous connaîtrons les circonstances qui la rétablissent, et, comme résultat final, nous fonderons la thérapeutique scientifique.* »

CHAPITRE I

L'ORGANISME NORMAL

On sait que les glucides représentent dans le métabolisme des êtres organiques le rôle primordial de fixateurs du carbone. Ils se forment et se détruisent toujours selon des réactions simples que l'on peut schématiser ainsi :

$$CO^2 + H^2O \rightleftarrows \text{hydrates de C} + \text{Oxygène}$$

La synthèse des hydrates de carbone, apanage de l'organisme végétal, est réalisée par la chlorophylle des plantes, par la combinaison du CO^2 et de l'eau de l'atmosphère sous l'action de la lumière solaire. Il paraît démontré, depuis les travaux de Daniel Berthelot (31), que cette synthèse revient plus particulièrement à l'action des rayons ultra-violets, contenus dans la lumière solaire.

La destruction des hydrates de carbone libère l'énergie accumulée par la constitution de la molécule et restitue le carbone au milieu extérieur ; c'est là le propre de l'organisme animal qui consomme les glucides en les brûlant, ne laissant comme produits terminaux que de l'acide carbonique et de l'eau.

PROPRIETES GENERALES DES GLUCIDES

Lorsque l'on considère la forme d'entrée et de consommation usuelle des glucides, qui est la forme alimentaire, on s'aperçoit que les habitudes modernes de l'alimentation permettent de fixer à un chiffre moyen de 71% de la ration totale, la part qui revient aux glucides. Et pourtant, la valeur énergétique des

hydrates de carbone est loin d'être la plus élevée en nombre de calories.

C'est ici qu'il nous paraît indispensable de rappeler les variations apparentes de la valeur énergétique des principes immédiats de l'alimentation : lipides, glucides et protides, suivant qu'on adopte la théorie isodynamique de Rubner, ou celle de l'isoglycosie de Chauveau.

La valeur énergique d'un aliment peut en effet être envisagée sous deux aspects : il y a, d'une part, l'énergie potentielle inhérente à la molécule, représentée par le nombre de calories que cet aliment peut produire dans l'organisme. Les chiffres moyens généralement adoptés du rendement brut des potentiels alimentaires sont pour :

1 Gramme de lipides = 9 calories
1 Gramme de glucides = 4 calories
1 Gramme de protides = 4 calories

Selon Rubner, sont isodynames par définition les poids des divers potentiels qui dégagent dans le corps la même quantité d'énergie brute.

Mais lorsqu'on envisage l'utilisation physiologique de ces potentiels, au double point de vue des combustions cellulaires, et de l'équilibre thermorégulateur, et que l'on recherche la *qualité* d'utilisation des principes alimentaires, on voit que le combustible physiologique par excellence est le glucose. Le glucose représente en effet le combustible préféré, et, qui plus est, celui par lequel les autres doivent passer pour que l'organisme les utilise.

D'où le système des substitutions isoglycosiques de Chauveau, où le rendement énergétique réel d'un aliment est mesuré, non par sa valeur combustible brute, en calories, mais, par celle qu'il peut produire, exprimée en « unités-glucose ».

C'est ainsi qu'un gramme de lipides représente 9 calories, mais, après oxydation, fournira 1 gr. 61

de glucose, c'est-à-dire 6,44 calories ; de même, un gramme de protides ne peut former que 0 gr. 80 de glucose c"est-à-dire 3,20 calories.

On voit donc que, lorsque l'organisme consomme 100 calories physiologiques, elles lui auront été données :

par 100 calories à partir du glucose ;
par 106 » à partir du saccharose ;
par 134 » à partir des protides ;
par 115 » à partir des lipides.

Les hydro-carbones apparaissent donc comme le combustible le plus économique, car, intégralement utilisés, ainsi que nous le verrons plus loin, ils ne laissent aucun déchet d'utilisation, tandis que les protides sont le plus mauvais, et que les graisses sont intermédiaires entre ces deux extrêmes.

Les hydro-carbones jouent donc dans l'économie de l'homme un rôle nécessaire : ils sont la voie d'apport dans l'organisme du glucose, et nous venons de voir, depuis les travaux de Chauveau (32) et son Ecole, que ce sucre est, par excellence, l'aliment du travail musculaire.

NOMENCLATURE DES GLUCIDES

Or, tous les glucides ne sont pas directement utilisables par l'organisme. Il faut savoir en effet que les sucres se divisent en deux grandes classes :

1° Les *monosaccharides*, de formule générale : $C^n (H^2O)^n$ que l'on distingue selon leur formule en trioses, tétroses, pentoses, hexoses, heptoses, octoses et nonoses. Parmi eux, les plus importants sont les hexoses ou sucres en C^6 : ce sont les seuls qui conviennent à la nutrition des animaux supérieurs et sont directement assimilables ; ils comprennent : le glucose, le lévulose, le galactose.

2° Les *polysaccharides*, de formule générale : $[C^n (H^2O)^{n-1}]^x$. Parmi eux, citons les *disaccharides*,

sucres en $C^6 (H^2O)^{6-2}$ qui sont les plus répandus. Ce sont principalement : le saccharose ou sucre du commerce, le lactose ou sucre du lait, l'inuline ou sucre de certains légumes etc... Les polysaccharides vrais, de formule plus complexe, ont une molécule plus lourde. Citons : l'amidon, le glycogène, les dextrines, etc...

Lorsque l'un des trois monosacharides participe à la formule d'une molécule hydrocarbonée plus grande, que ce soit un polysaccharide tel que le saccharose (glucose + lévulose) ; le lactose (glucose +galactose), l'inuline (lévulose + lévulose), ou que ce soit un corps plus complexe tel qu'un *glycoside*, où la molécule hydrocarbonée est en combinaison avec des corps gras ou des corps de la série aromatique, une action élémentaire des sucs digestifs divise la molécule complexe en éléments plus petits, plus diffusibles.

Au terme de cette action, on ne retrouve d'utilisable pour l'organisme que les trois monosaccharides : glucose — lévulose — et galactose, les produits de déchets : hydrocarbones en C^5 au moins, acides gras ou corps aromatiques étant éliminés par les émonctoires naturels, notamment l'urine, comme l'avait déjà vu Claude Bernard dans sa thèse en 1843.

On peut donc dire qu'il y a une véritable *spécificité d'utilisation* des sucres par l'organisme.

Or, l'utilisation de ces sucres se fait elle-même selon un mode spécifique pour chacun d'eux.

Nous n'étudierons dans ce travail que le mode d'utilisation du lévulose, le seul de ces trois sucres qui nous intéresse.

QU'EST-CE QUE LE LEVULOSE ?

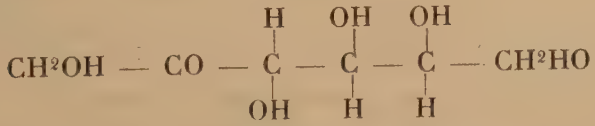
La nomenclature chimique distingue un lévulose droit et un lévulose gauche, de même qu'il existe un

glucose droit et un glucose gauche ; le lévulose droit étant un sucre instable et une rareté de laboratoire, ne présente aucun intérêt pratique. Le seul lévulose, celui qui fait l'objet de ce travail, est le lévulose lévogyre, synonyme du d. fructose.

A propos de la dénomination à première vue paradoxale de ce sucre, disons que FISCHER en 1892 a donné dans sa nomenclature aux divers sucres, les indices qui rappellent leur génèse. Le l. lévulose dérivant d'une mannite droite, est appelé d. fructose, quoique lévogyre.

Le lévulose, sucre des fruits et du miel, est un mono-saccharide. Isomère du glucose, il se distingue de ce dernier par deux points capitaux :

1° Sa formule $CH^2OH - CO - (CHOH)^3 - CH^2OH$ montre qu'il est cinq fois alcool, et une fois cétone. C'est donc : l'exanepentolal 1 $\frac{4}{3}$ $\frac{5}{}$ 6 one 2, et sa formule développée est :



L'examen d'une solution de lévulose au polarimètre montre que ce sucre dévie la lumière polarisée à gauche ; ce pouvoir rotatoire négatif apparaît variable avec la température et la concentration.

VILLAVECCHIA donne comme pouvoir rotatoire : — 93° à 20 centigrades. DUBRUMFAUT trouve à + 12° centigrades une rotation de — 106°. Le lévulose, comme le glucose, est fermentescible et réducteur, mais à un degré différent du glucose : pour réduire 100 cc. de liqueur de FEHLING, il faut 0 gr. 514 de lévulose et 0 gr. 465 de glucose. Le lévulose est plus altérable par la chaleur que le glucose : dès 50°, il se teinte en jaune ; à 120°, il se décompose complètement et se caramélise.

Les acides forts : acides : sulfurique — chlorhydrique — oxalique, altèrent le lévulose même en solutions étendues ; au contraire les acides faibles : formique — tartrique, ne l'altèrent pas. Aussi a-t-on préconisé ces acides pour faire l'interversion du saccharose.

Enfin, le lévulose a un pouvoir édulcorant très supérieur à celui du glucose, dépassant même celui du saccharose.

SOURCES D'APPORT DU LEVULOSE DANS L'ORGANISME

L'alimentation courante fournit le luvélose à l'organisme sous deux formes :

Soit, associé à d'autres glucides, notamment au glucose (sucre interverti du miel et des fruits, saccharose).

Soit sous forme d'inuline.

FRUITS

De très nombreux fruits contiennent du lévulose, mais tous n'en contiennent pas. Associé dans la règle au glucose en plus ou moins grande quantité, le fructose prédomine dans les fruits acides, tels que les groseilles, les oranges (100 gramme de jus d'orange contiennent 3 gr. 30 de lévulose contre 2 gr. 96 de glucose), les prunes, les nèfles, etc... Il est bon de rappeler à ce propos, combien il est impropre d'appeler le glucose « sucre de raisin », car, en général, après la véraison, le raisin contient un mélange de glucose et de lévulose avec un excès de glucose ; cet excès va s'atténuant au fur et à mesure que le fruit mûrit pour devenir nul quand le raisin est mûr. De plus, certains cépages présentent à maturité une prédominance du lévulose assez accentuée. Au cours de la vinification, la levure transforme les sucres avec une vitesse différente en détruisant plus rapidement le glucose. Aussi constate-t-on en général

dans les vins doux non vinés (vins de mistelle, vins pétillants) une prédominance de la teneur en lévulose. Feschemacher, en 1897, recommandait à ses diabétiques le vin mousseux doux comme riche en lévulose.

MIEL

Nous rappellerons que c'est en leur administrant du miel que Kultz et ses contemporains firent leurs premières observations concernant l'utilisation du lévulose chez les diabétiques. Depuis, l'emploi du miel tant expérimentalement, au laboratoire, que chez des malades, a soulevé de vives controverses en raison des résultats inconstants de son action.

Il faut savoir en effet, que la composition du miel naturel est variable selon les saisons, selon la qualité des fleurs, et selon les régions. Dans l'ensemble, la composition moyenne du miel est :

Eau : de 15 à 20%.

Matière sucrée : 85%.

Acidité (exprimée en acide formatique) : 0,05 à 0,25.

Albuminoïdes et matières dextrimiformes : traces.

La majeure partie de la matière sucrée est du sucre interverti, (lévulose + glucose en parties égales). Il en résulte que le plus souvent, le miel est lévogyre.

Les miels lévogyres représentent les produits de consommation courante, ils peuvent contenir, outre le sucre réducteur, du saccharose, mais toutefois en quantité rélativement faible (de 2 à 5%). Quant au sucre réducteur, il est principalement constitué par du glucose et du lévulose, mais ces deux sucres sont rarement en quantité égale, c'est-à-dire telle que leur mélange constitue rigoureusement du sucre interverti. Le plus souvent, le glucose prédomine d'une quantité qui peut atteindre 5%, sans qu'on puisse soupçonner une addition frauduleuse de ce sucre, (le

pouvoir lévogyre du miel où prédomine le glucose s'explique facilement, si l'on se souvient que le pouvoir rotatoire du lévulose à gauche (— 106°) est plus fort que celui du glucose à droite (+ 47°9). La déviation à gauche du plan de polarisation est donc représentée par la différence entre les deux chiffres.

Enfin, rappelons que le miel est sujet à des fraudes innombrables, dont la plus simple consiste à nourrir des abeilles avec une solution de saccharose, d'où il résulte un produit appelé « miel de sucre ». On comprend que de tels produits ont pu donner, dans les mains d'expérimentateurs sincères, des résultats contradictoires.

INULINE

La deuxième grande forme sous laquelle le lévulose se présente à l'organisme est *l'inuline*.

L'inuline est un polysaccharide extrêmement répandu dans le monde végétal, où il joue le rôle de matière de réserve.

Ce sucre se trouve surtout dans les légumes ; parmi ceux qui en contiennent le plus, citons : les topinambours, les artichauts, les crosnes, les salsifis, les scorsonères, les haricots verts, la chicorée, la laitue, les cardons,, les oignons, les poireaux, et certains champignons.

De constitution et de destination semblable à celle de l'amidon, l'inuline diffère de ce dernier sucre par son pouvoir rotatoire, qui est lévogyre (—39°5), et par ce fait que, sous l'action d'agents d'hydratation, elle se dédouble en donnant exclusivement du lévulose au lieu de glucose, ainsi que nous le verrons ultérieurement, dans l'étude de l'utilisation du lévulose dans l'organisme normal, que nous allons maintenant aborder.

MÉTABOLISME GÉNÉRAL DU LEVULOSE

ETAPE GASTRO-INTESTINALE

La résorption des solutions de lévulose commence dès l'étape gastrique. Toutefois, à ce niveau du tractus digestif, l'importance de la résorption varie en fonction de la concentration. Carnot et Chassevant, ont montré en 1905, qu'il existe au niveau de l'estomac un réflexe pylorique qui s'oppose au transit des solutions sucrées, d'autant plus longtemps que leur concentration moléculaire est hypertonique.

La paroi gastrique dans ce cas, exsude une certaine quantité d'eau, de façon à amener la solution vers l'hypotonie ; car seules les solutions hypotoniques franchissent le pylore.

En ce qui concerne l'inuline, les choses se passent différemment.

En effet, tout comme l'amidon, l'inuline n'est pas directement assimilable, mais doit être scindée en ses molécules constitutives de lévulose, pour être utilisée par l'organisme.

Green (33), en 1888, poursuivant des travaux de physiologie-botanique, démontrait que le végétal peut utiliser directement sa propre réserve inulacée grâce à un ferment diastasique spécifique, mis en évidence par cet auteur dans le topinambour en germination, et qu'il appelait : « Inulase ». Il était intéressant de rechercher si l'inuline, qui entre pour une part importante dans le ravitaillement hydrocarboné de l'homme et des animaux, était utilisée par eux selon un processus analogue, c'est-à-dire par une diastase.

En 1900, Richaud (34) mettait la question à l'étude, et put établir successivement :

1° Que l'inuline n'est pas directement assimilable par l'organisme : en conformité avec les travaux de Claude Bernard, cet auteur retrouvait intégralement, inaltérée dans l'urine, une dose d'inuline qu'il avait administrée par la voie veineuse. L'étape digestive était donc indispensable au dédoublement de ce sucre.

2° Que malgré toutes ses recherches, il n'avait pu à aucun moment rencontrer dans une partie quelconque du tube digestif un ferment, inulase ou autre, capable de saccharifier l'inuline.

Utilisant la méthode inverse, Bieri et Portier (35), à la même époque, tentaient de réaliser in vitro la saccharification de l'inuline, en mettant des solutions de ce sucre en présence d'organes d'animaux finement broyés : intestin grêle, pancréas, gros intestin. Au bout de 4 jours, il n'y avait aucune trace du lévulose qu'on aurait dû rencontrer.

Ces mêmes auteurs recherchèrent l'inulase chez des animaux nourris depuis 3 mois exclusivement de topinambours : toutes les recherches furent négatives. Négative également la recherche de ce ferment dans la veine porte et le foie de ces animaux. Par contre, sous l'action du suc gastrique, Bieri et Portier voyaient l'inuline se transformer rapidement en lévulose, et cette transformation n'est pas dûe à un ferment soluble, mais à l'acide chlorhydrique de l'estomac. Richaud montre également la facilité de cette réaction : à 36°, de l'HCl—0,10 % saccharifie en 24 heures jusqu'à 86% de l'inuline mise en expérience.

Nakaseko (42), la même année, constatait en expérimentant chez des lapins, que l'inuline, administrée par la voie veineuse, formait très peu de glycogène, alors que dans le même temps le lévulose en fournit cinq fois plus.

Ainsi donc, quelle que soit la forme sous laquelle le lévulose a été dégluti (sucre interverti des fruits ou inuline des légumes): c'est invariablement sous sa forme directement assimilable que ce glucide franchit le duodenum.

La résorption du lévulose se produit au niveau de l'intestin grêle. Dans un premier temps, l'eau est absorbée, ce qui augmente la concentration. Puis, par l'intermédiaire des cellules épithéliales de l'intestin grêle, le sucre passe dans la circulation.

La résorption du lévulose est plus lente que celle du glucose. E. Hedon en 1900 (36) montrait que l'intensité de résorption des sucres dans l'intestin croît en raison inverse de leur poids moléculaire, lorsque ceux-ci sont en solution hypertonique. En utilisant des solutions isotoniques, le même auteur a pu établir que l'intensité de la résorption, c'est-à-dire le rapport entre le sucre introduit (en grammes) et le sucre résorbé, est notablement plus élevée pour les hexoses que pour les autres sucres, tels que l'arabinose ou le raffinose.

La résorption est totale à la fin de l'iléon, ainsi qu'on a pu l'établir dans des cas de fistule iléo-caecale chez l'homme et chez le chien.

Mais, l'absorption peut encore se faire par la muqueuse colique : Carpenter Thorn (37) en 1926, effectuait des recherches dans ce sens, et administrait à 4 étudiants en médecine, en lavement, des solutions de lévulose à 5 et 10%. Après un temps déterminé, durant lequel on mesurait les gaz expirés, la partie du liquide non résorbé était restituée, et analysée. L'auteur constatait à chaque expérience une élévation du quotient respiratoire et concluait que l'administration rectale de ce sucre ne présente que très peu de différence avec l'administration *per os*.

ETAPE PORTALE

Le sucre paraît atteindre le réseau capillaire sanguin plus facilement que les chylifères situés sur un plan plus profond.

Dans les conditions normales, la résorption se fait donc principalement par la voie sanguine. Effectivement, en période digestive, le sang de la veine porte présente une teneur en sucre remarquablement élevée (4 à 5 pour mille), tandis que celui des veines sushépatiques n'en contient plus du tout. Lorsqu'on étudie la glycémie chez l'animal après un repas de lévulose, on contaste que le sucre du sang est constitue par du glucose, à l'exclusion de toute autre sucre. Lépine et E. Hedon (38) ont pu déceler par une technique rigoureuse, la présence dans le sang du lévulose et du maltose, mais en quantité si minime qu'elle est négligable en pratique.

On voit ainsi qu'au cours de l'acte digestif, le lévulose, sucre lévogyre, par le seul fait qu'il traverse le foie, n'est plus retrouvé dans la circulation qu'avec un pouvoir rotatoire droit. Ce phénomène paradoxal en apparence, a paru pendant longtemps fort mystérieux. On sait aujourd'hui, que le lévulose se transforme directement en glycogène à l'intérieur de la cellule hépatique.

Le foie apparaît donc comme indispensable à la transformation du lévulose, pour être utilisé. Nous allons voir comment les phénomènes s'enchaînent dans cet organe, et les diverses conceptions qui les expliquent.

ROLE DU FOIE

GLYCOGENIE LEVULOSIQUE

Nous rappellerons brièvement la nature du glycogène. Le glycogène, que l'on a appelé à juste titre « amidon animal » ou *zoamyline*, est un polysaccharide isomère de l'amidon, de formule $[C^6 (H^2O)^5]^n$.

C'est un colloïde qui ne donne avec l'eau que des pseudo-solutions, de pouvoir rotatoire fortement dextrogyre ; sans action réductrice sur la liqueur de FEHLING, le glycogène joue dans l'organisme le rôle de réserve hydrocarbonée intrahépatique ; c'est en effet à partir du foie qu'il est mis en circulation après transformation en glucose, selon les besoins de la combustion.

C'est Claude BERNARD le premier qui eut en 1855 le grand mérite d'isoler ce qu'il appelait alors « la matière émulsive du foie » ; traitée par l'alcool, cette « matière » lui fournit un précipité abondant d'un produit tout à fait analogue aux amylacés, et qu'il baptisa du nom de « matière glycogène ».

Toutefois, le génial auteur de la méthode expérimentale ne paraît pas avoir aperçu d'une façon précise les origines du glycogène. Il enseignait en effet en 1877 (30) en conclusion de ses recherches sur la glycogénie hépatique : « *Je me garderai bien, d'après « les essais qui précèdent, de conclure d'une manière « absolue sur une question aussi fondamentale. Ce- « pendant, on voit que le phénomène n'est pas aussi « simple qu'il le paraissait. Le fait qui est indubitable « et que j'ai signalé le premier, c'est que l'ingestion du « sucre de canne augmente considérablement le con- « tenu glycogénique du foie; mais, comment le sucre « agit-il dans ce cas ? Comme* « excitant nutritif » *ou*

« comme principe directement transformable en gly-
« cogène ? Je penche, je dois le dire, pour la première
« opinion, jusqu'à plus ample informé. »

Ce n'est que plus tard que de nombreux auteurs parmi lesquels il faut citer : Kausch et Socin en 1893 (39), Voit (40) et ses élèves en 1894, démontraient de façon préremptoire, cette notion universellement admise aujourd'hui, que non seulement le glucose, mais d'autres sucres, tels que : le saccharose, le lévulose, le maltose, le lactose, le galactose, sont directement transformables en glycogène par le foie, et d'ailleurs à des degrés fort inégaux.

Ces différences d'utilisation ont soulevé de nombreuses discussions; pour de Meyer (41), les résultats contradictoires publiés par les auteurs s'expliquent par les différences des techniques employées pour introduire les hydrates de carbone dans l'organisme en expérience : voie tantôt entérale, tantôt parentérale. La seule technique indiscutable, pour de Meyer, est l'injection dans la veine porte de la solution à étudier.

Il est facile de mettre en évidence au laboratoire la transformation du lévulose en glycogène chez l'animal vivant : Jacob Otto (49) en 1885 administrait du lévulose à un coq à jeun depuis quatre jours ; après sacrifice, le foie renfermait 10.5 % de glycogène.

Plus tard, F. Voit (40) a prouvé qu'une solution de lévulose injectée sous la peau ne reparaît pas dans l'urine, et par conséquent, est assimilée par l'organisme.

Enfin, Isaac (43) en 1914 obtenait *in vitro* la glycogénie lévulosique, dans des expériences de perfusion.

Il réalisait dans le foie d'un chien, une circulation artificielle de liquide de Ringer, contenant du lévulose en solution, et des globules sanguins en suspension. La circulation était entretenue pendant une

heure trente, et l'auteur pratiquait des dosages en amont et en aval toutes les dix minutes. Il pouvait ainsi constater une diminution progressive du lévulose, et une augmentation correspondante du glucose.

Le lévulose possède-t-il une aptitude à la glycogénèse supérieure aux deux autres sucres directement assimilables ? Il le semble bien : expérimentalement, le fait a été soutenu dès 1874 par Salomon (6) puis en 1875 par Luchsinger (5), et enfin par Marcel Brocard en 1902 (23). Ce dernier auteur soumettait des cobayes de même portée et de même poids, à un régime alimentaire exclusivement hydrique pendant 48 heures ; au bout de ce laps de temps, le glycogène hépatique peut être considéré comme entièrement épuisé. A ce moment, les cobayes étaient placés dans des cages de d'Arsonval et absorbaient des solutions sucrées placées dans des auges graduées. Lorsqu'il y avait égalité d'absorption chez les animaux pour chaque sucre (en tenant compte des différences de poids des sujets), on sacrifiait les animaux et on dosait le glycogène hépatique. Dans une série d'expériences, l'auteur rapporte les résultats suivants : (par kilogramme de foie et par heure) :

Cobaye 1 nourri au galactose : 0,077 de glycogène hépatique

Cobaye 2 nourri au glucose : 0,108

Cobaye 3 nourri au lévulose : 0,123 et l'auteur concluait : « la formation du glycogène hépatique varie avec la nature des hexoses alimentaires ; toutes choses égales d'ailleurs, le lévulose donne le plus de glycogène, viennent ensuite le glucose et le galactose ».

Nous verrons à propos de la glycogénie musculaire ce qu'il faut penser de ces résultats.

Nagasuye et Shu, en 1925 (56) relatent que : lorsque l'on administre du glucose à un chien, l'hyperglycémie consécutive est notablement plus importante lorsque l'animal est en état de jeûne azoté, que dans

les conditions normales. On observe le même phénomène, lorsqu'on expérimente avec du galactose.

Par contre, l'hyperglycémie qui est déjà insignifiante après la prise de lévulose, reste indifférente à cet aliment. La glycogénie hépatique est, après l'administration de glucose et de galactose, toujours chez l'animal à jeun, très réduite, alors qu'en administrant du lévulose, la glycogénie hépatique est importante, aussi bien à jeun qu'en période de diète de graisses et d'albumine.

Plus récemment, les expérimentateurs mettaient à profit les propriétés électives de certains produits chimiques à déterminer une insuffisance hépatique aiguë, pour dépister des différences dans l'utilisation par le foie des sucres directement assimilables.

En 1923, Hornemann et Curt (50) pratiquaient chez des chiens ayant jeûné 10 jours, une injection de phloryzine (1 gr. en solution huileuse) et 7 heures après, injectaient aux animaux 2 grs de glucose ou de lévulose en solution aqueuse. Les auteurs recherchaient alors après sacrifice, le glycogène du foie et de la musculature, un quart d'heure, une demi heure et une heure après l'injection. Voici le tableau de leurs résultats :

ANIMAL TÉMOIN			DEXTROSE			LÉVULOSE		
Muscles	Foie		Foie	Muscles	Nombre d'animaux	Foie	Muscles	Nombre d'animaux
0,44 %	0,26 %	1/4 H :	0,04 %	0,25 %	3	0,018 %	0,15 %	3
		1/2 H :	0,025 %	0,30 %	2	0,03 %	0,55 %	2
		1 H :	0,086 %	0,44 %	8	0,065 %	0,27 %	12

L'examen des échanges respiratoires pulmonaires montre que le chien phloryziné consomme plus difficilement les sucres que le chien normal, et plus mal le glucose que le lévulose, quoique le taux du sucre du sang, surtout avec le lévulose, s'élève plus fort que chez le chien normal.

En 1924, Bodansky et Meyer (51) en provoquant la dégénérescence du foie avec la phénylhydrazine, constatent que le lévulose est le sucre le mieux toléré et le moins nocif.

En 1928, Corley et Ralph C. (52), effectuent des recherches sur le lapin et étudient chez cet animal le cycle du glucose concurremment avec celui du lévulose ; 90 minutes après une injection intraveineuse de 2 grammes de l'un ou l'autre de ces deux sucres, il avait disparu du sang. Lorsque les animaux mis en expérience ont été l'objet d'une lésion du foie par l'action soit de phosphore, soit de chloroforme, soit de sulfate d'hydrazine, on constate qu'il subsiste encore des traces du sucre injecté, dans le sang circulant 90 minutes après l'injection.

L'administration d'insuline ne modifie en rien la durée de résorption du lévulose.

En administrant *per os* une grande quantité de lévulose (7 grammes par kilogramme de foie) à un animal normal, on observe une très légère hyperglycémie et une lévulosémie insignifiante. Chez les animaux à foie malade, la même manœuvre révèle une notable hyperglycémie, mais là aussi, la quantité de lévulose circulant est très petite. Ceci indique également que le foie, même malade, exerce son pouvoir élaborateur sur le lévulose.

Ce rôle prépondérant du foie dans la glycogénie lévulosique a été mis à profit par de nombreux expérimentateurs pour faire de la recherche clinique de l'intolérance au levulose un test d'insuffisance hépatique. Nous verrons plus loin l'intérêt de ces recherches.

Le glycogène issu du lévulose est-il semblable à celui qui provient du glucose ?

Nous verrons plus loin que la question est encore actuellement discutée. Richaud (34), en 1900, soumettait des animaux pendant plus d'un mois à un régime exclusivement inulacé, puis recherchait les caractè-

res de la glycémie, et après sacrifice, le glycogène dans le foie. L'auteur mettait en évidence un glycogène qui, quoique d'origine purement lévulosique, donnait par hydrolyse du glucose dextrogyre, absolument comme si les animaux avaient été mis à un régime herbacé ou amylacé.

GLYCOGENIE LEVULOSIQUE DANS LES TISSUS

On a pensé pendant longtemps, que le foie était seul capable de fabriquer et de mettre en réserve le glycogène. On sait maintenant qu'il s'en trouve dans tous les tissus en quantité plus ou moins importante ; on le rencontre en effet dans le système nerveux, dans les poumons, dans le pancréas, les tissus conjonctifs, les éléments néoplasiques et surtout dans le tissu musculaire. Une mention spéciale doit être faite à ce dernier, car il apparaît capable de fabriquer et de mettre en réserve du glycogène, à l'instar du foie.

Le lévulose peut-il être, lui aussi, changé en glycogène par les muscles ? ou l'étape hépatique est-elle indispensable au métabolisme de ce sucre ?

Il semble qu'on peut répondre d'une façon catégorique à cette question : l'étape hépatique est indispensable, et la glycogénie musculaire lévulosique n'existe pas.

Sachs (44) en 1900, a fait chez la grenouille privée de foie des injections de solution de lévulose dans le sac lymphatique dorsal : l'animal devient lévulosurique, et la recherche du glycogène musculaire est négative.

Sehrt (45) et Hale (46) mélangent du suc musculaire à de l'extrait pancréatique, en présence de lévulose, et montrent que ce sucre n'est pas détruit par les ferments musculaires, à l'inverse du glucose qui l'est facilement.

De Filippi (47), en faisant la fistule d'Eck, pour mettre le foie hors circuit, n'a vu se produire après

l'ingestion de glucose, qu'une faible diminution de la tolérance pour ce sucre, tandis que pour le lévulose, il y avait une forte diminution.

Tout récemment, en 1930, Mann, Franck, Jess L. Bollmann (48) présentaient, au 42e Congrès de physiologie à Chicago, les résultats de leurs recherches sur la spécificité d'action du foie sur le lévulose. Ces auteurs déclanchent chez l'animal des accidents d'hypoglycémie, et constatent que l'administration de lévulose n'est efficace que si ce sucre est absorbé avant qu'apparaissent les premiers signes de l'hypoglycémie; sinon, il ne suffit pas à préserver l'animal de la mort, contrairement au glucose qui, on le sait, améliore rapidement ces accidents.

De même, chez l'animal sans foie, le lévulose se montre sans action sur l'hypoglycémie, qu'il soit administré *per os*, ou par la voie intraveineuse.

En ce qui concerne l'animal normal rendu expérimentalement hypogylcémique, Moschini (80) a observé que le lévulose, impropre à rétablir l'animal si on administre ce sucre par injection, se conduit à cet égard comme le glucose, si on prend soin de l'administrer par la voie digestive, suffisamment à l'avance, pour que l'organisme ait pu le transformer en glucose.

Les auteurs en concluent que, pour être utilisé par l'organisme, le lévulose doit nécessairement être transformé en dextrose, et seul le foie est capable de cette transformation.

LEVULOLYSE TISSULAIRE

Dès lors, si l'action de cet organe sur le métabolisme du lévulose est réellement spécifique, on ne doit jamais pouvoir assister à une destruction immédiate de ce sucre par aucun tissu; or, la lévulolyse se produit in vitro dans le sang : Portier (59) a vu que, si l'on laisse 48 heures à l'étuve à 42° une solu-

tion de 2 grammes de ce sucre dans 1.000 grammes de sang, on a une lyse totale du lévulose.

Il était donc logique de rechercher si, comme cela se passe avec le glucose, il est possible d'observer une consommation directe du lévulose par des tissus animaux.

On sait que c'est avant tout au niveau des muscles que s'accomplit la destruction du sucre; c'est principalement sur le cœur des mammifères, isolé et maintenu en survie par des liquides d'irrigation appropriés, que l'utilisation directe du lévulose par les tissus a été soumise au jugement de l'expérience. A vrai dire, la plupart des recherches entreprises à ce sujet l'ont été dans un but très différent du nôtre; mais, pour n'avoir visé que la physiologie cardiaque, elles n'en sont pas moins à retenir au point de vue qui nous occupe. D'ailleurs, aucun autre organe ne permet mieux que le cœur d'aborder le problème, car le travail rythmé du myocarde entraîne une importante consommation des principes libérateurs d'énergie, et la puissance, de même que la régularité des contractions automatiques, permet à chaque instant d'apprécier l'intégrité du fonctionnement cardiaque. Cependant, malgré ces conditions favorables, les données recueillies sur ce point ne sont pas convergentes. On sait que Locke (67) fut le premier à montrer, en 1901, que l'addition de 1/1.000 de glucose au liquide de perfusion prolonge notablement la survie et renforce les pulsations du cœur isolé de mammifère. Or, dès cette époque, cet auteur signale que divers autres sucres n'exercent pas la même influence, à l'exception toutefois du lévulose, dont l'action pour faible qu'elle soit, existe réellement. En 1912, Tysebaert (68), puis Lichiassi (69) reprennent cette étude sur le cœur isolé de tortue, et arrivent aux mêmes conclusions.

Mais aucun de ces physiologistes n'a cherché à mettre en évidence par le dosage, la consommation du lévulose par le muscle cardiaque. Par contre, Neukirch

et Roxa (70), en 1912 également, examinent l'utilisation des divers glucides par le cœur du lapin : ils concluent de leurs expériences que glucose, galactose et mannose sont détruits par le myocarde, et non le lévulose et les dissaccharides.

Cependant, Camis (71), un an plus tard, affirme que le cœur du lapin consomme directement le lévulose sans avoir au préalable à le changer en glucose, tandis que le cœur du chat n'utilise pas cet hexose.

Ce dernier fait est d'ailleurs formellement nié par Loewi *et* Weselko (72) en 1914, alors que Mac Lean et Smedley ibaj soutiennent de leur côté, que le lévulose est brulé par le cœur du chien, mais respecté par le cœur de lapin. Plus récemment, J. S. Steinberg (53) en 1927, recherchait la consommation directe du lévulose par des organes d'animaux : cœurs de lapin et cœurs de chien : il n'obtenait aucun résultat. La « glande salivaire abdominale » (le pancréas) parcouru par une solution de sucre, consommait tout d'abord ses propres réserves d'hydrates de carbone, puis, après 15 minutes le glucose dissous dans la solution, tandis que le lévulose n'était pas employé. Les mêmes observations sur la non-utilisation du lévulose dans l'organe en perfusion étaient renouvelées sur le rein, le poumon, l'intestin grêle.

Par contre, le foie perfusé fait disparaître le lévulose plus facilement que le glucose, surtout s'il est pauvre en glycogène. L'auteur conclut de ses travaux que le lévulose ne peut être considéré comme une source d'énergie.

L'interprétation de ces données contradictoires est évidemment difficile, mais, sans aller plus loin, on peut se demander si les divergences d'opinions que nous venons de signaler, ne tiennent pas à des imperfections de technique.

Il est possible, voire même probable, que l'impureté du lévulose utilisé, ou l'intervention de phéno-

mènes microbiens inévitables au cours d'expériences de longue durée, exécutées avec une aseptie très relative, sont responsables de la disparition de faibles quantités de lévulose dans les liquides de perfusion.

Quoiqu'il en soit, la consommation du lévulose par le muscle cardiaque reste douteuse, mais ce qui ressort bien de l'ensemble des expériences ci-dessus résumées, c'est que le glucose est le combustible de choix pour le cœur, qui le détruit abondamment (en moyenne 1,87 mgr. par gramme et par heure chez le chien ou le chat, selon CRUICKSHANK et PATTERSON (74), tandis que le lévulose n'apparaît utilisé — si toutefois il l'est — qu'en très faible quantité. C'est pourquoi, dans les traités classiques, l'opinion unanime est que le fructose n'est pas directement utilisable par les tissus pour leurs besoins énergétiques.

On a vu plus haut dans quelles conditions Marcel BROCARD (23) avait cru pouvoir établir une certaine supériorité du lévulose sur les autres hexoses, dans leur aptitude à la glycogénèse. La connaissance de l'aglycogénie musculaire lévulosique justifie cette manière de voir : le glucose étant fixé : partie par les muscles et d'autres tissus, partie par le foie, alors que le lévulose n'est fixé que par le foie, il en résulte que dans le même temps, le lévulose fait plus de glycogène dans le foie que le glucose.

PHENOMENES INTRAHEPATIQUES DE LA GLYCOGENIE LEVULOSIQUE

Ainsi, nous venons de voir comment les recherches expérimentales ont permis d'établir le mode spécifique d'utilisation du lévulose par l'organisme : ce sucre, pour être utilisé, doit donc nécessairement passer par le stade glycogène hépatique, pour ensuite être rendu aux tissus sous forme de glucose. Nous allons voir comment la cellule hépatique réalise cette transformation.

Pfluger (54) en 1908, démontrait que des chiens qui, après inanition prolongée, étaient nourris de chair de morue fraîche (chair appelée : cabillaud, et privée presque entièrement de polysaccharides) mélangée à du lévulose, présentaient dans leur foie une abondante réserve de glycogène dextrogyre.

Pfluger concluait de cette expérience, que le foie a la propriété d'intervertir le plan de polarisation de certains sucres, et, que pour devenir glycogène, le lévulose doit passer par le stade dextrose : « la cellule hépatique a transformé ainsi le lévulose en dextrose et, de là, réalisé la synthèse du glycogène », écrivait en effet Pfluger.

Tel n'est pas l'avis de de Meyer (41) qui, reprenant des idées de Cremer (1902) estime qu'au contraire, le glucose doit passer par le stade lévulose pour être, dans un deuxième temps, polymérisé en glycogène. Il suffit pour cela au glucose, sucre aldéhydique, de perdre l'hydrogène de son radical aldose, pour devenir une cétose, car la polymérisation des molécules hydro-carbonées qui est l'acte basal de la glycogénie, paraît beaucoup plus facile, en partant des cétoses, qu'en partant des aldoses.

On peut donc dire que la fonction glycogénique s'accomplit en deux temps successifs : dans un premier temps auquel on pourrait donner le nom de « cétogénique » (de Meyer) (41), il y a transformation des aldoses en cétoses. Dans un deuxième temps, la polymérisation des cétoses en glycogène constitue l'acte glycogénique proprement dit.

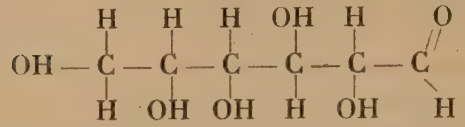
Ce passage extemporané du glucose en lévulose est-il chimiquement possible ?

Indiscutablement : il est classique qu'en présence de faibles traces d'alcali, le glucose donne très facilement naissance à du lévulose et à du d. mannose.

L'explication la plus plausible de ce phénomène paraît être celle de Wohl (55), citée par de Meyer (41). Cet auteur fait en effet remarquer que le glu-

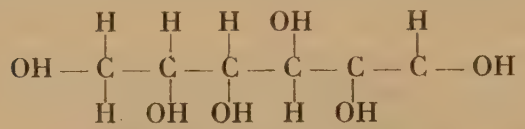
cose, le lévulose et le d. mannose ont leur formule de structure identique, si on admet que ces corps peuvent se rencontrer sous leur forme énolique (*énolform* des auteurs allemands), c'est-à-dire, renfermant dans leur formule un C non saturé.

Ainsi, la formule du glucose :



(1)

peut s'écrire aussi sous la forme énolique :



(2)

et cette formule est la même que la forme énolique du lévulose et du d. mannose.

On peut imaginer qu'en solution alcaline, le glucose serait à la fois sous forme d'aldose ordinaire (formule 1) et sous sa forme énolique (formule 2) qui n'est autre elle-même qu'une forme allotropique du lévulose.

D'ailleurs, un autre aldose, le galactose, placé dans les mêmes conditions, aboutit à un résultat analogue, et donne naissance à une cétose : la sorbinose. Or, on sait que le galactose est un des trois sucres directement assimilables par l'organisme.

Cette tranformation du lévulose est-elle possible dans l'organisme ? Rien ne s'oppose à l'envisager, et il est infiniment probable qu'elle se déroule à l'intérieur de la cellule hépatique, et nous avons vu en effet que l'étape hépatique est indispensable à l'utilisation de ce sucre. C'est également l'avis d'Issac S. (57) qui, en 1920, étudiait expérimentalement le passage du lévulose au dextrose chez l'aigle vivant. Cet auteur montre que cette mutation est facile, mais il pense que tout l'intérêt du phénomène réside

dans l'étude des réactions intermédiaires, car, malgré la facilité de la transformation, celles-ci montrent la supériorité du lévulose en matière de glycogénie, comparativement au glucose. On peut affirmer en effet que, dans le foie, la réaction lévulose — énolforme — glycogène se fait plus facilement dans la direction droite ; ceci, vraisemblablement parce qu'au cours de la synthèse du glycogène, le passage au stade énolique se fait en abandonnant de l'acide lactique ; et ceci expliquerait que le passage lévulose — glycogène se fait plus facilement.

DESASIMILATION DU GLYCOGENE

Une fois le lévulose fixé dans le foie, il est restitué dans le sang, nous le savons, au fur et à mesure des besoins de l'organisme, sous forme de glucose. La destinée du lévulose après l'étape hépatique, est donc celle du glucose : une partie de ce sucre est détruite par les tissus; une partie en est fixée dans les muscles ; une partie sert à l'élaboration des matières grasses ; enfin, une partie peut passer dans les urines.

Nous n'insisterons pas sur ces différents actes, leur développement dépasserait le cadre de ce travail. Par contre, la destruction tissulaire du glucose retiendra davantage notre attention.

Longtemps inexpliquée, on sait aujourd'hui que la glycolyse tissulaire est une combustion, destinée à assurer le fonctionnement des organes, et la production des différentes sortes d'énergie : travail et chaleur.

Cette combustion se fait de façon qu'un volume d'oxygène donne naissance à un volume d'acide carbonique :

$$C^6\ H^{12}\ O^6 + 6\ O^2 = 6\ CO^2 + 6\ H^2\ O$$

L'acide carbonique ainsi formé s'éliminera par les voies respiratoires ; c'est donc avant tout l'étude des

échanges respiratoires qui a permis de se rendre compte de la façon dont se détruit le glucose dans l'intimité des tissus. Nous avons vu l'historique de cette question, et comment Pfuger en 1877 a désigné sous le nom de quotient respiratoire le rapport CO^2 sur O^2, de l'acide carbonique exhalé, à l'oxygène absorbé, ces valeurs étant mesurées en volumes. On voit de suite que le quotient respiratoire variera en fonction de divers facteurs ; suivant la nature du produit à brûler, il est évident, que lorsque la totalité de l'oxygène absorbé sera employée à tranformer en gaz carbonique une quantité égale d'éléments C, le quotient respiratoire sera égal à I. C'est ce qui se passe, nous l'avons vu, dans le cas des glucides, où H et O sont dans la proportion de 2 et 1.

Différemment, dans la combustion de la graisse ou de l'albumine, où les rapports des exposants des éléments C — O — H ne sont pas des nombres simples, on voit que, pour pouvoir donner naissance aux formes d'élimination : H^2O et CO^2, une partie de l'oxygène absorbé sera employée à brûler l'hydrogène des molécules complexes.

Par exemple : pour la tri-palmitine (58)
$2C^{51}\ H^{98}\ O^6 + 145\ O^2 = 98\ H^2O + 102\ CO^2$ dans ce cas le quotient respiratoire est : $\frac{102}{145} = 0{,}70$. Enfin, le quotient respiratoire varie suivant de nombreuses conditions physiologiques : le froid — la lumière — l'âge — le sexe, — l'activité des organes ont sur sa valeur une influence manifeste que nous ne mentionnerons que pour mémoire. Nous retiendrons simplement ce fait remarquable : c'est que, le glucose brûle dans les tissus du sujet normal, et que, de cette combustion résulte une élimination de gaz carbonique, et une augmentation du quotient respiratoire qui, de sa valeur moyenne au repos de 0,90, tend à atteindre l'unité, et même à la dépasser (A. Richet et Henriot) (17).

Benedict et Carpenter (117) étudiant l'action de l'ingestion de 100 grammes d'hydrocarbones divers sur le quotient respiratoire chez des sujets sains, trouvent une élévation de 0,21 avec le saccharose, de 0,18 avec le lévulose, de 0,14 avec le lactose et de 0,12 avec le glucose. Le quotient respiratoire revient à son point de départ en 4 à 6 heures.

Dans les mêmes conditions, Johansonn (118) trouve une augmentation de l'excrétion du CO^2 de 7 % avec le glucose, de 14 % avec le saccharose et de 15 % avec le lévulose. Cette élévation du quotient respiratoire plus forte après l'ingestion du lévulose qu'après celle de glucose a été également observée par Durig et Lusk (119).

La glycolyse *in-vivo* est-elle le fait d'un simple phénomème d'oxydation ?

Il ne le semble pas : pour arriver à la forme ultime de CO^2 et H^2 O, le glucose passe par une série d'étapes, d'ailleurs mal connues, parmi lesquelles il y a lieu de signaler *l'acide lactique*.

ACIDE LACTIQUE ET LEVULOSE

La présence de ce corps dans les humeurs est même à l'heure actuelle, loin d'être expliquée, et sa signification soulève un problème des plus discutés.

Nous signalerons simplement un fait curieux, mis en évidence par Lanyi Andor (62) qui recherchait en 1926 les variations de la teneur du sang en acide lactique. Cet auteur remarquait qu'après administration de lévulose à un sujet normal, la teneur du sang en acide lactique augmente à tous les coups dans de très fortes proportions, à l'inverse du glucose, qui, lui, ne produit aucune augmentation de cet acide.

Cette opinion est corroborée par les recherches récentes de Rose — Giragossintz — et Kistein, de

Berkeley (U. S. A.) (60) qui, consécutivement à une injection de lévulose en solution, constatent que l'acide lactique du sang augmente de 50 à 100% alors qu'en injectant du glucose, on n'observe qu'une faible augmentation de ce corps.

Ce fait, qui avait été interprété par certains auteurs comme une preuve de différence entre le glycogène glucosique, et le glycogène lévulosique, trouve son explication dans la note d'Isaac (57), citée plus haut, où l'auteur pense que le passage dans le foie du lévulose à la forme énolique, se fait en perdant de l'acide lactique. C'est également l'avis de Lanyi Andor qui, de son côté, interprète ce phénomène comme un témoin du processus d'énolisation intra-hépatique, ce qui laisse à penser que l'organisme utilise mieux le lévulose que le glucose.

Enfin, ce phénomène d'hyper-formation de l'acide lactique peut se rattacher aussi à ce fait rapporté par E. S. Turcatti (de Rosario) (61) qui constate que, dans le sang normal, la glycolyse se produit en plus forte proportion lorsqu'on ajoute au sang du lévulose, au lieu de glucose.

Nous venons de voir dans ce bref exposé, la destinée du lévulose dans *l'organisme normal ;* on peut résumer ainsi les points cardinaux du métabolisme de se sucre.

Absorbé, le lévulose termine sa carrière dans le foie, où il est fixé sous forme de glycogène ; cette étape hépatique de l'assimilation du lévulose est l'acte indispensable au cycle de ce sucre.

Une fois emmagasiné dans le foie, le lévulose est restitué par l'intermédiaire de la circulation au reste de l'organisme, où il parvient sous forme de glucose.

Ce glucose d'origine lévulosique, sert aux combustions physiologiques et bioénergiques, en augmentatant le quotient respiratoire.

Ajoutons pour terminer que la tolérance pour le lévulose est relativement vaste : diversement appréciée, on peut cependant la fixer en moyenne aux environs de 100 grammes par jour, sans qu'apparaissent de signes d'intolérance.

CHAPITRE II

L'ORGANISME DIABÉTIQUE

QU'EST-CE QUE LE DIABETE ?

Nous rappellerons brièvement la nature du diabète pancréatique : sans préjuger de son étiologie, le plus souvent fort mystérieuse, le diabète pancréatique se présente à l'heure actuelle comme une entité morbide liée à la suppression de la sécrétion interne du pancréas, caractérisée par « *l'insuffisance glycolytique* » d'Achard et se traduisant en clinique par un certain nombre de signes, dont nous ne citerons que les plus classiques : glycosurie — polyphagie — polydipsie — polyurie.

La connaissance de la nature du diabète pancréatique, longtemps méconnue, quoique soupçonnée, est entrée dans sa voie décisive avec l'avènement de l'ère expérimentale, lorsqu'en 1889 Von Mering et Minkowski, après avoir pratiqué sur des chiens l'extirpation complète du pancréas, observèrent d'une façon constante l'apparition d'un diabète du type maigre, c'est-à-dire pancréatique. On n'a que fort peu ajouté aux magistrales observations faites par ces deux auteurs, que devaient compléter de façon décisive les expériences déjà mentionnées de E. Hedon (7).

Enfin, en 1922, le laboratoire de Toronto, publiait les premiers résultats de ses recherches sur la sécrétion interne du pancréas, et isolait pour la première fois l'hormone pancréatique : *l'insuline*.

Nous n'insisterons pas sur les innombrables problèmes tant cliniques que pathogéniques soulevés par la question du diabète pancréatique ; par contre, l'insuffisance glycolytique trouble basal de cette affection, nous retiendra plus longtemps.

INSUFFISANCE GLYCOLYTIQUE

Achard (19) en 1898, désignait sous ce terme, un trouble de la nutrition générale, affectant le métabolisme des hydrates de carbone et qu'il mettait en évidence de la façon suivante : en introduisant 10 grammes de glucose sous la peau, de manière à faire passer ce sucre dans la circulation générale, le foie étant mis hors circuit, on voit chez certains sujets seulement se produire une glycosurie, signe certain de l'intolérance pour ce sucre. Les rôles de l'obsorption digestive et du facteur hépatique étant de cette manière écartés, celui du rein étant en principe négligeable, la glycosurie observée dans ce cas ne peut qu'être rattachée à un trouble de la destruction intratissulaire du glucose : à une *insuffisance glycolytique*.

L'insuffisance glycolytique se rencontre dans nombre d'affections aigues ou chroniques ; on a pu l'observer dans certaines cachexies tuberculeuses ou cancéreuses, dans le myxœdème, dans la maladie de Basedow, et aussi dans la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu, la fièvre typhoïde et la dysentrie. Mais dans ces cas-là, l'insuffisance n'est que légère, inconstante et de plus transitoire. C'est dans le diabète qu'elle atteint son maximum, elle est la règle dans cette affection dont elle constitue, nous l'avons dit, le trouble basal.

Toute la symptomatologie, toutes les complications et même l'évolution fatale vers l'acidose du diabète, gravitent en effet, nous allons le voir, autour de l'insuffisance de la glycolyse.

INSUFFISANCE GLYCOLYTIQUE ET INSUFFISANCE PANCREATIQUE

Les nombreuses recherches poursuivies en vue de localiser le désordre provocateur de l'insuffisance

glycolytique chez le diabétique amenèrent les expérimentateurs à situer ce trouble originel dans le pancréas.

De fait, le diabète pancréatique expérimental reproduit chez l'animal les mêmes perturbations du métabolisme que chez l'homme, ce qui a permis d'éclairer d'un jour singulier la physiologie pathologique de cette affection que nous allons étudier rapidement.

Nous avons vu plus haut que le mérite de la première dépancréatisation revint, en 1889, aux Allemands : Von Mering et Minkowsky qui publiaient à cette époque qu' « après l'extirpation du pancréas chez le chien, il survient un diabète sucré qui commence quelques temps après l'opération, et qui dure des semaines, sans interruption, jusqu'à la mort de l'animal » (63).

A la suite de ces deux précurseurs, de très nombreux chercheurs dans le monde entier devaient se passionner pour la dépancréatisation de l'animal. Parmi eux, le français E. Hedon émerge avec un éclat incomparable ; sa première publication sur ce sujet date de 1890, et, depuis 42 ans, le maître de l'école montpellieraine n'a cessé d'approfondir la question. S'appuyant sur une expérience considérable (dans un mémoire paru en 1898, il signalait plus de 100 pancréatectomies réussies sur 260 tentées) il est le classique auteur de la méthode de choix de la technique opératoire.

L'extirpation du pancréas a été tentée sur un grand nombre d'animaux : chez les uns, tels que le lapin, les dispositions anatomiques se prêtent mal à l'opération ; chez d'autres, le trouble du métabolisme n'est pas net. C'est chez le chien que l'opération peut être réalisée le plus facilement ; c'est chez lui que, nous l'allons voir, le diabète expérimental apparaît avec le plus de netteté.

DIABETE PANCREATIQUE EXPERIMENTAL

La glycosurie est le signe le plus fidèle du diabète ; constante et définitive, on la voit s'installer très vite après l'opération ; au bout de 24 heures elle est tout à fait nette, et atteint déjà 10 pour 1.000. Parfois plus précoce on a pu la voir apparaître dès les premières heures. La glycosurie atteint son maximum en 3 à 6 jours ; elle se fixe alors aux environs d'un chiffre moyen de 80 à 100 pour 1.000. Plus tard, en l'absence de tout traitement, à mesure que la cachexie progresse chez l'animal, la glycosurie diminue, et finit même par disparaître à la période pré-agonique.

Le jeûne n'a que peu d'influence sur elle ; il a fallu parfois 7 à 8 jours de diète hydrique pour la faire disparaître ; de même, un régime exclusivement carné n'arrive pas à modifier la glycosurie du chien dépancréaté. Quant aux glucides, nous étudierons plus loin leur influence sur elle, à propos du métabolismes des sucres dans l'organisme diabétique.

Le sucre excrété dans les urines est bien du glucose, ainsi que le prouvent la concordance des dosages chimiques, les mesures polarimétriques et la formation facile de la glucosazone.

Outre le sucre, l'urine du chien diabétique contient de l'acétone, de l'acide acétylacétique, et de l'acide β, oxybutyrique ; toutefois, l'excrétion de ces corps n'est pas proportionnelle à la gravité du diabète observé. Enfin, on trouve aussi une augmentation marquée de l'excrétion des corps azotés d'élimination : urée et amoniaque.

HYPERGLYCEMIE

Mais avant qu'apparaisse la glycosurie, on peut déjà observer dans le sang l'augmentation du taux du sucre. On sait que le chiffre moyen du sucre du sang est de 1 gramme pour 1.000. L'hyperglycémie débute rapidement dès les premières heures après la dépan-

créatisation; vers la deuxième heure, elle est en moyenne de 2 grammes pour 1.000 et n'atteint son maximum qu'après la trentième heure. Il n'est pas rare de trouver à ce moment des dosages de 6, 7 et même 9 grammes de glucose par litre de sang. L'hyperglycémie du diabète provoqué réagit d'une façon particulièrement marquée à l'ingestion de glucose ; d'après Achard, Ribot et Binet (64), c'est en effet chez le chien totalement dépancréaté que l'on trouve les plus gros chffres de durée de l'hyperglycémie alimentaire. Il est facile de vérifier dans le sang, et par les mêmes procédés que pour l'urine, que le sucre du sang de l'animal diabétique est bien du glucose.

SYMPTOMES GENERAUX

Le chien dépancréaté présente en outre les mêmes symptômes généraux que ceux que l'on constate dans le diabète humain :

polydipsie causée, on le sait, par la concentration des humeurs en glucose ;

polyurie, qu'entraîne la polydipsie ;

polyphagie énorme : il est classique de voir l'animal dépancréaté manger jusqu'à 4 fois plus qu'un de ses semblables, sain, de même poids, et, insassiable, dévorer ses matières fécales.

L'appétit féroce de l'animal diabétique contraste étrangement avec l'état général, qui décline à vue d'œil ; il n'est pas rare de voir la courbe du poids diminuer rapidement de 30 à 50 %. E. Hedon note qu'un chien de 15 kgs perdit 1.500 gr. en 8 jours ; un autre de 12 kgs, 2 kgs en 15 jours.

ECHANGES RESPIRATOIRES

Nous avons vu dans le chapitre précédent l'intérêt que présentait au cours du métabolisme des sucres, la recherche du quotient respiratoire. L'étude de ce test

d'utilisation des hydrates de carbone, permet en effet de mettre en évidence un quotient respiratoire sensiblement abaissé, et l'administration de glucose ne le modifie en rien. Les chiffres cités par les auteurs classiques indiquent une valeur moyenne invariable de 0,61. Cet abaissement du quotient respiratoire dans l'organisme diaobétique, bien mis en lumière par Desbouis (21) en 1913, puis par Léon Binet (30) en 1919, apparaît, ainsi que nous le verrons plus loin, comme le signe évident de l'insuffisance glycolytique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Enfin, l'autopsie de l'animal dépancréaté révèle deux faits d'une très grande importance :

1° Une surcharge graisseuse intense du foie, très souvent rencontrée chez l'homme mort de diabète.

2° La disparition totale du glycogène de l'organisme : *ni le foie, ni les muscles ni aucun autre tissu ne contiennent d'amidon animal ;* cette disparition est indiscutable : signalée dès la première publication, de Von Mering et Minkowski, elle a reçu confirmation de tous les expérimentateurs qui en ont fait la recherche, notamment Lepine (77) et E. Hedon (78). Or, l'organisme de l'homme diabétique ne contient pas, lui non plus, de glycogène, et ce fait constitue un caractère commun de plus entre le diabète expérimental et le diabète humain.

Cette aglycogénie apparaît donc comme une des perturbations cardinales qui sont à la base de la maladie diabétique ; nous allons voir en abordant l'étude de la physiologie pathologique de cette affection, l'explication que l'on peut en donner.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DU DIABETE EXPERIMENTAL

Le diabète expérimental, comme le diabète clinique, amène des perturbations profondes de toutes les

branches de l'équilibre vital : outre le trouble fondamental du métabolisme des hydrates de carbone, il n'est pas sans affecter aussi celui des lipides et des albuminoïdes, directement ou indirectement. A ce sujet, l'hyperglycémie, que l'on considère comme un symptome effet de l'insuffisance glycolytique, figure comme une cause importante d'altérations fonctionnelles, car, dès qu'elle a dépassé une certaine limite, elle paraît capable de provoquer l'inhibition de phénomènes physiologiques, comme par exemple la glycolyse sanguine, et, aussi celle de phénomènes métaboliques plus complexes au sein même des tissus, dont l'ensemble conditionne entre autre, l'acidose, ainsi que nous le verrons plus loin.

ROLE DU PANCREAS : INSULINE

Nous venons de voir que la suppression du pancréas amène ce phénomène fondamental, à savoir que le foie, de même que les autres tissus, ont perdu la faculté de mettre du glycogène en réserve.

Par quel moyen le pancréas exerce-t-il cette action? Nous ne retracerons pas par le détail les travaux qui ont établi que la « glande salivaire abdominale » agit par sa sécrétion interne : il est classique aujourd'hui que cet organe abandonne au sang une substance qui agit en dehors de lui-même dans l'économie entière. La démonstration la plus éclatante de ce fait biologique nous paraît être la survie du chien Zigomar, dépancréaté en 1923 par E. Hedon (82) qui a pu écrire à ce sujet :

« *J'entretiens depuis trois ans en excellent état un* « *chien totalement dépancréaté, par un traitement* « *continu à l'insuline qui combat son diabète, asso-* « *cié à l'ingestion* « per os » *de ferments pancréati-* « *ques qui améliorent ses troubles digestifs. Ce temps* « *est assez long, et l'état actuel de l'animal assez sem-* « *blable à celui du début de l'expérience, pour que*

« *l'on puisse maintenant affirmer que la vie* indéfi-
« nie *du chien sans pancréas est possible, grâce à un*
« *traitement opothérapique approprié. L'efficacité de*
« *ce dernier s'affirme ainsi avec éclat, quand on sait,*
« *d'autre part, que la survie du chien totalement dé-*
« *pancréaté non traité, ne dépasse pas* 20 *à* 30 *jours.* »

Le mode d'action précis de l'insuline est, même à l'heure actuelle, du domaine de l'hypothèse ; mais l'intérêt capital que présente pour le diabétique la découverte de cette hormone, dont l'action est régulière et sûre, relègue au deuxième plan la connaissance exacte du mécanisme chimique de la sécrétion interne du pancréas.

Ainsi, la suppression de l'insulino-sécrétion pancréatique a permis de reconstituer chez l'animal la maladie diabétique, telle qu'elle peut être observée chez l'homme.

Le métabolisme des différents sucres peut ainsi être fixé d'une façon précise, et nous allons voir les différences fondamentales que l'expérimentation a permis d'établir entre eux.

CYCLE PATHOLOGIQUE DU GLUCOSE

Le métabolisme du glucose chez le diabétique n'est connu que depuis la dépancréatisation de l'animal ; Minkowski (3), puis Sandmeyer (75) étudièrent de cette façon comment se comportent les principaux hydrates de carbone alimentaires. Leurs résultats confirmés par E. Hedon (76) sont les suivants :

Chez le chien totalement dépancréaté, le glucose ingéré demeure dans le sang circulant, en déterminant l'hyperglycémie dont nous avons parlé plus haut et passe, quelle que soit la quantité absorbée, intégralement dans l'urine ; il en est de même si ce sucre est injecté sous la peau ou dans les veines.

L'insuffisance glycolytique est absolue : au niveau du sang, la glycolyse est pratiquement nulle (Lepine et Barral (66).

Au niveau du cœur, Knowlton et Starling (65) ont constaté dans des expériences de perfusion, que le cœur du chien normal irrigué avec du sang diabétique, voit son pouvoir glycolytique disparaître progressivement ; de même, un cœur de chien diabétique, perfusé avec du sang d'un animal sain, ne modifie que d'une quantité insignifiante le chiffre de la glycémie.

L'incapacité absolue d'utilisation du glucose se vérifie surtout par la courbe du quotient respiratoire qui ne s'élève pas.

Un des travaux les plus édifiants à ce sujet est celui de E. Hedon (82) sur le chien Zigomar : avant la provocation du diabète, l'animal soumis à un régime carné présentait un quotient respiratoire de 0,74.

Dès l'apparition du diabète et en l'absence de tout traitement, le quotient respiratoire était tombé à 0,70, pour remonter à 0,75 sous l'effet de l'insulinothérapie, et atteindre 0,79 avec un régime diététique approprié. Lorsque l'expérimentateur cessa l'administration de l'insuline, il déclancha un état d'acidose grave au cours duquel le quotient respiratoire s'abaissa jusqu'à 0,69.

Enfin, le glucose inutilisé n'est pas mis en réserve : on a vu plus haut que ni le foie, ni les muscles ne contiennent de glycogène. Cette aglycogénie spécifique de la maladie diabétique cesse à volonté sous l'action de l'insuline : il est d'observation courante de voir le foie de l'animal dépancréaté s'enrichir rapidement en glycogène lorsqu'on injecte à cet animal des doses seulement moyennes d'insuline.

MECANISME

DE L'INSUFFISANCE GLYCOLYTIQUE

La non-utilisation du glucose au cours du diabète s'explique de la façon suivante : il faut considérer que l'insuffisance glycolytique tissulaire chez le diabétique, peut se ramener à deux raisons : ce sont les tissus qui ont perdu la faculté de brûler le glucose, ou bien l'anomalie frappe le sucre qui se montre anormalement réfractaire à la combustion. La théorie la plus séduisante est celle qui justifie ce dernier point de vue.

Il faut savoir en effet que le glucose peut se rencontrer sous deux formes tautomères différentes : l'une est la forme aldéhydique ordinaire et l'autre renferme une liaison oxydique faisant apparaître un nouvel atome de carbone asymétrique ; la formule de ce glucose devient alors :

$$CH^2OH - CHOH - \underset{\underset{O}{\text{———}}}{CH} - CHOH - CHOH - CHOH$$

Aux deux configurations que cette formule permet de concevoir correspondront donc deux isomères ; ces derniers existent réellement : depuis leur découverte par Tanret (116) on les désigne sous le nom de formes α et β du glucose, venues s'ajouter aux 16 formes de cet hexose déjà existantes.

Or, tout récemment, Irvine (117), poursuivant des recherches sur la constitution stéréochimique des sucres, arrivait à cette conclusion capitale, qu'il doit exister une forme de sucre encore inconnue, et qu'il désignait sous le terme de « sucre en position γ ». En ce qui concerne le glucose, la forme de ce sucre serait caractérisée par la position propylénique du pont oxydique, et aurait la formule :

$$CH^2OH - CHOH - CHOH - \underset{\underset{O}{\text{———}}}{CH} - CHOH - CHOH$$

Ce déplacement de l'O de sa position normale aurait, selon Irvine, pour résultat de conférer aux sucres γ des propriétés particulières, notamment une instabilité remarquable.

Partant de ces données, Winter et Smith (102) recherchaient en 1923 si le glucose du sang circulant est identique à celui qui pénètre dans l'organisme. Or, d'après ces auteurs, il semble que le glucose subit, en passant par le stade glycogène une modification indispensable à son utilisation : alors que les formes usuelles du glucose tel qu'il est amené par l'alimentation sont les formes α et β, le glucose du sang normal, provenant de la désintégration glycogénique, appartient précisément à la forme γ. De fait, Lundsgaard et Holboll (118) ont montré qu'il est vérifiable, par la mesure polarimétrique, que les glucoses α, β, et γ, quoique de constitution chimique semblable, sont optiquement différents ; or, à l'égard du métabolisme, seule la forme γ est active et utilisable pour les combustions organiques.

On peut donc concevoir que, dans le diabète, en l'absence d'insuline, la glycogénie n'existant plus, le glucose γ actif, est remplacé dans le sang circulant en proportion plus ou moins grande par du glucose inactif, α ou β qui, refusé par les tissus, ne peut que s'accumuler dans le sang jusqu'à ce que, l'hyperglycémie atteignant un certain niveau, son trop-plein s'élimine par glycosurie.

Cette notion du glucose γ particulièrement oxydable et instable, donc susceptible de subir d'autant plus facilement la combustion dans les tissus, paraît avoir été entrevue antérieurement par Ehrlich, qui soutenait que les hydrates de carbone sont consommés à l'état de glycogène et non de glucose.

CONSEQUENCES HUMORALES DE L'HYPERGLYCEMIE

Nous avons dit au début de ce chapitre, que la saturation sucrée des humeurs entraînait entre autres troubles chez le diabétique, une tendance à amorcer une rupture de l'équilibre acide-base du milieu humoral dans le sens de l'acidité.

Nous rappellerons brièvement que, dans le milieu humoral, l'acidité réelle est en fonction de la quantité d'ions H qui s'y trouve à l'état libre, par rapport aux ions OH; il y a acidose quand la concentration en ions H augmente. En cas d'excès des ions OH par rapport aux limites normales, il y a alcalose.

On peut ainsi connaître l'acidité réelle des humeurs en y recherchant la puissance en ions H, ou pH; par un artifice de numération, on exprime la neutralité du milieu ou *équilibre acide-base*, par pH = 7, sachant qu'un chiffre plus grand exprime l'alcalinité, et un chiffre inférieur, l'acidité. Le pH du sang, à l'état normal étant de 7,34, on voit que le sang est alcalin. Le pH apparaît donc comme un témoin de l'équilibre acide-base ; cet équilibre est lui-même sauvegardé par divers mécanismes complexes ; le plus important est celui qui est régi par la réserve alcaline du sang qui, grâce au rôle de tampon joué par le bicarbonate de sodium du plasma, constitue la première ligne de défense contre les déchets acides du métabolisme.

Van Slyke a appelé « *réserve alcaline* » la quantité de substances basiques disponibles pour le transport de l'acide carbonique dans le sang.

La diminution de cette réserve alcaline, toutes les fois qu'elle est dûe à une combinaison des cations avec des acides fixes (acides cétogènes par exemple) amène l'état d'acidose proprement dite. L'alcalose se traduisant au contraire par une augmentation de la réserve alcaline.

Cette tendance morbide des humeurs vers l'acidité n'est pas un trouble spécifique du diabète; on peut l'observer normalement chez un sujet sain en état de jeûne. Mais, dans ce cas, l'acidose observée est légère, et de plus, transitoire; elle régresse avec la cessation de la cause.

C'est surtout chez le diabétique que ce trouble présente un intérêt considérable, car, dans ce cas, il ne s'agit pas, comme nous allons le voir, d'une complication de la maladie, comme on l'a cru longtemps, mais bien de l'évolution fatale du diabète.

CETO-ACIDOSE DIABETIQUE

L'acidose de Naunyn, ou mieux, la céto-acidose, est un état d'intoxication que l'on observe chez certains diabétiques, et normalement chez le chien dépancréaté ; il est dû à l'accumulation dans le sang de corps dits « corps cétoniques » ; ce sont: l'acide β. oxybutyrique, l'acide acétylacétique, l'acétone.

Ces produits, toxiques pour l'organisme, proviennent du métabolisme défectueux des lipides et des protides, et leur présence dans les humeurs entraîne un double trouble : une rupture de l'équilibre acide-base dûe à la réaction acide de ces corps, génératrice d'acidose, d'une part ; un état d'intoxication générale dûe à la qualité propre de ces produits, d'autre part. On donne à l'intoxication par ces corps acétoniques le nom de « cétose » (Allen), d'où le nom de *céto-acidose* pour désigner l'accumulation dans l'organisme de ces toxiques.

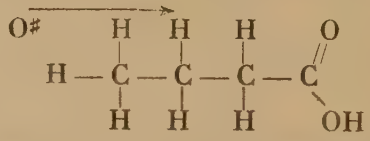
L'étude du diabète expérimental a permis de fixer de façon précise ce trouble du métabolisme des graisses et des albuminoïdes, concommittant de celui des glucides ; on sait aujourd'hui que c'est lui qui est responsable de l'acidose.

On admet en effet que les corps cétogènes rencontrés dans le sang et dans l'urine du chien diabéti-

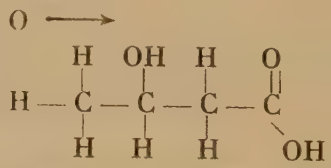
que : acide β oxybutyrique et acide acétylacétique représentent des termes des stades intermédiaires de la digestion et de l'assimilation normales des lipides et des protides.

Chez le sujet sain, on trouve ces corps à l'état de traces dans le sang et les urines ; leur formation est vraisemblablement une étape obligatoire de la dégradation des acides aminés cétogènes, et des acides gras, ce qui explique qu'ils se forment et se détruisent extemporanément.

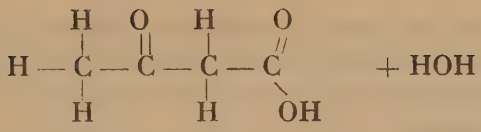
Dans l'organisme diabétique, il en est tout autrement : le métabolisme des albuminoïdes alimentaires n'intéresse que fort peu la cétogénèse ; la source principale des corps cétoniques provient des graisses : à la suite d'une perturbation dont on verra plus loin la cause, les acides gras en C18 ou C16 se scindent en quantité anormalement élevée en chaînons longs, en C4, représentés surtout par l'acide butyrique, de formule :



Cet acide est alors l'objet du phénomène de la β oxydation de Knoop, et devient d'abord acide β oxybutyrique, de formule :

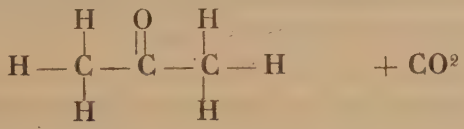


Cet acide est fabriqué sous deux formes isomères, mais optiquement opposées ; or, la forme droite de l'acide oxybutyrique est brûlée, et seul l'isomère lévogyre subit la modification suivante (β oxydation) qui le transforme en acide acétylacétique, de formule :



avec élimination d'eau.

Ce dernier corps est extrêmement instable, et se décompose avec la plus grande facilité en acide carbonique et en acétone, de formule :



On a pensé pendant longtemps que cette perturbation du métabolisme des acides gras aboutissant à l'acidose était spécifique du diabète; et la dépancréatisation de l'animal vint renforcer cette croyance. On sait aujourd'hui que le responsable de la cétogénèse, c'est le jeune hydrocarboné, ou plus exactement, la carence au sein des tissus du glucose, disent les uns, du gltycogène, disent les autres.

L'individu sain, soumis au jeûne glucidique, voit s'installer chez lui une acétonurie progressive ; on conçoit donc facilement que le diabétique étant incapable d'utiliser le glucose de l'alimentation (glucose α et β), qui se comporte chez lui exactement comme un corps étranger, devient acidosique, étant en somme, lui aussi, en état de jeûne hydrocaroné.

La suppression totale des glucides du régime entraîne alors cette conséquence paradoxale en apparence : l'excrétion des corps cétogéniques cesse brutalement, mais reprend rapidement de plus belle, si la diète sucrée est maintenue. Dans ce cas là, l'acidose est endogène : l'organisme, pour se procurer du glucose à tout prix, démolit les molécules complexes des albuminoïdes de sa propre substance, mettant en liberté des acides animés dont la désintégration atypique aboutit également à l'imprégnation tissulaire acétonique, et à l'acidose.

On voit donc la nécessité absolue pour le diabétique de conserver en permanence dans ses humeurs une quantité minima de glucose, dite « ration anticétogénique ».

Nous retiendrons donc que, dans l'organisme diabétique, la désintégration des principes alimentaires lipidiques et protidiques s'arrête pour une grande partie à ce stade des corps cétogéniques, ce qui entraîne les conséquences suivantes :

a) élimination par les émonctoires naturels : les urines et surtout l'appareil respiratoire de ces produits toxiques accumulés dans le sang ; on a pu voir en cas d'acidose, l'acétonurie atteindre 60 et même 100 grammes par jour (1) ; la recherche du pH urinaire donne des chiffres variant de 5 à 4.

b) élimination abondante par les urines également, nous l'avons vu plus haut, d'une quantité anormale d'urée et d'ammoniaque, témoin, en ce qui concerne ce dernier corps, d'une réaction vive de la réserve alcaline cherchant à neutraliser l'acidose déclanchée.

c) Enfin, on assiste en dehors de tout traitement, à une dénutrition rapide de l'animal aboutissant au bout de quelques semaines, au coma acidosique, et à la mort.

CYCLE DES AUTRES GLUCIDES

Le défaut d'utilisation que nous venons d'étudier pour le glucose est-il particulier à ce sucre, et observe-t-on au cours du diabète pancréatique, une intolérance pour d'autres sucres ?

Non, et c'est là un des caractères les plus curieux et les plus remarquables du diabète pancréatique : il est indiscutable aujourd'hui qu'il n'y a pas chez le diabétique, de diminution générale de l'aptitude des tis-

(1) Magnus-Levy a vu une excrétion atteignant 143 gr. par jour.

sus à fixer et utiliser tous les sucres assimilables sans distinction; il est en effet démontré que dans le diabète, l'insuffisance glycolytique ne s'accompagne pas, le plus souvent, d'insuffisance légulolytique ou galactolytique. Il y a donc, dans l'organisme, pour chacun de ces sucres, un processus d'utilisation spécifique que la maladie peut ainsi dissocier. Nous n'énumèrerons pas les recherches qui ont établi le degré plus ou moins grand d'utilisation des sucres autres que le glucose par le chien dépancréaté.

Baumgarten (79) étudiait en 1905 l'utilisation par le chien dépancréaté d'une série de dérivés du glucose : les acides : gluconique, saccharique, mucique, glucuronique, la glucosamine ont été détruits exactement de la même façon que chez le chien normal, et n'ont pas été retrouvés dans les urines.

Minkowski (3) et E. Hedon (76) établirent de même que les polymères du glucose : maltose et amidon ne sont jamais utilisés, et passent intégralement dans l'urine de l'animal. Le galactose se retrouve dans l'urine comme le glucose, mais en moins grande quantité, ce qui laisse penser à ces auteurs qu'il doit être en partie utilisé.

CYCLE DU LEVULOSE

Nous nous étendrons plus longuement sur le sort du lévulose dans l'organisme dépancréaté.

Nous avons déjà vu que Kultz (1) avait remarqué dès 1874, que ce sucre lévogyre pouvait être donné aux diabétiques moyens et même graves, sans augmenter leur glycosurie. Il en avait déduit que le pouvoir lévulolytique chez le diabétique, n'est pas parallèle à son pouvoir glycolytique. Ces faits étaient confirmés expérimentalement, et mis au point par Minkowski, puis par E. Hedon qui ont étudié le cycle du lévulose chez le chien dépancréaté.

On peut résumer ainsi les points caractéristiques de la destinée du lévulose chez l'animal diabétique : ingéré en doses moyennes (15 à 40 grammes par jour), le lévulose n'augmente que très faiblement la glycosurie ; donné en grosses quantités (100 et 200 grammes par jour) le lévulose n'augmente que très modérément la glycosurie : pour 100 grammes de lévulose absorbé par l'animal, Minkowski trouve 53 grammes de glucose dans l'urine, et pour 200 grammes, 82 seulement ; enfin, lorsque la dose de lévulose était particulièrement importante, cet auteur a pu voir apparaître de la lévulosurie.

Mais le fait le plus remarquable, et qui paraît dominer le métabolisme du lévulose administré au chien dépancréaté, c'est la possibilité pour ce dernier de le mettre en réserve sous forme de glycogène. Nous avons vu précédemment que l'animal diabétique soumis à un régime même riche en glucose ou en ses polymères, est absolument vide de glycogène ; au contraire, la recherche de la zoamyline dans le foie et les muscles après administration de lévulose se montre, dans la règle, positive : Minkowski cite entre autres le cas d'un chien présentant un diabète intense, et dont le poids avait diminué dans les 12 jours après la pancréatectomie de 17 à 11 kilos ; l'animal reçut en 3 jours 400 grammes de lévulose, puis fut sacrifié.

L'auteur recherchait et dosait le glycogène dans le foie, qui en contenait 8,14 % (46 grammes dans tout le foie) et dans les muscles, qui en contenaient 0,81 % ; cet auteur ajoutait que le glycogène trouvé avait les propriétés ordinaires du glycogène hépatique.

Il en est de même pour les dérivés du lévulose : le saccharose (glucose + lévulose) augmente la glycosurie d'un chiffre correspondant à environ la moitié du sucre ingéré ; l'inuline n'est utilisée par le chien totalement dépancréaté que dans la mesure où

l'hydrolyse scindant la molécule en ses éléments lévulose est possible en l'absence de la sécrétion externe du pancréas. (E. Hedon).

Enfin l'utilisation du lévulose par le chien diabétique a été confirmée par l'étude des échanges respiratoires : le quotient respiratoire du chien dépancréaté, bien étudié en 1894 par Weintraud et Lawes (15), s'élève après administration du lévulose autant que chez l'animal normal, après ingestion de glucose. Lafon (16) en 1906 a confirmé ce fait, et montré que, comme il fallait s'y attendre, le quotient respiratoire s'élève également chez le chien dépancréaté après ingestion de 100 grammes de saccharose.

Verzar (120), en 1913, a vu que chez des animaux dépancréatés, l'administration de lévulose augmente de façon sensible le quotient respiratoire, alors qu'en utilisant le glucose, cet auteur avait pu vérifier que ce sucre ne produit aucun effet.

Lusk (121), en 1919, observe chez le chien dépancréaté, après une prise de 50 gr. de divers glucides, une augmentation du métabolisme de 30 % avec le glucose, 34 % avec le saccharose, et 37 % avec le lévulose. Avec ce dernier sucre, l'augmentation persiste plus de cinq heures.

Pour terminer, nous ajouterons que la glycolyse *in-vitro* a montré à MM. Achard et Weil (81) que le glucose n'est que très peu lysé dans le sang diabétique, alors que dans le même temps, le lévulose (de même que le galactose) l'est comme le sang normal.

Quant à l'action du lévulose sur l'acidose du chien dépancréaté, en ce qui concerne notamment des modifications éventuelles de l'élimination urinaire des composés cétosiques, après administration de ce sucre, nous n'avons rien trouvé dans la littérature à notre disposition, qui permit de fixer ce point.

Il apparaît donc démontré que l'organisme du chien dépancréaté est capable d'utiliser le lévulose ;

il nous reste à voir, avant d'aborder l'étude de la vérification clinique du fait expérimental, comment on peut imaginer le mécanisme de cette transformation, comment un sucre lévogyre peut faire du glycogène et être utilisé lorsque le glucose ne l'est plus.

INTERPRETATION DE L'UTILISATION DU LEVULOSE DANS LE DIABETE

Nous avons vu précédemment le rôle de premier plan que joue le foie dans le métabolisme des sucres. Le fait que le diabétique ne fabrique plus de glycogène avec le glucose avait fait, au début, situer le trouble basal du diabète dans cet organe. La dépancréatisation de l'animal, et aussi la découverte de l'insuline, ont démontré le rôle de l'hormone pancréatique dans la genèse de la maladie diabétique.

Mais, la différence du métabolisme hépatique des deux hexoses directement assimilables : lévulose et glucose, l'un faisant du glycogène, et l'autre non, montre bien que le foie joue néanmoins un rôle de premier plan.

Nous avons admis plus haut, que l'acte glycogénique se fait en deux temps ; nous n'y reviendrons pas. La question qui se pose est de savoir maintenant comment l'organisme diabétique peut encore faire la synthèse du glycogène au moyen de sucre cétosique, alors que les aldoses sont inutilisés par lui. Si les cétoses, comme le pense Pfluger, doivent être transformés en dextrose avant de devenir glycogène, on s'explique mal le fait expérimental de la glycogénie lévulosique dans l'organisme diabétique. Bien plus vraisemblable paraît être l'opinion de de Meyer (41), qui pense qu'au cours du diabète *la cellule hépatique a perdu la faculté de transformer la fonction aldéhydique des sucres, en fonction cétosique, mais non celle de polymériser les cétoses en glycogène.*

Cette conception est corroborée par la vérification expérimentale des conséquences qu'entraîne une semblable hypothèse.

Le diabétique n'ayant aucune réserve glycogènique et, par contre, ayant une forte quantité de glucose dans ses humeurs, supportera des doses de lévulose plus fortes que l'individu normal qui, lui, a un foie gorgé de glycogène. Naunyn (8), von Noorden (28) ont donné à des diabétiques des quantités de lévulose variant de 100 à 200 grammes, sans observer de modifications de la glycosurie, alors que chez l'homme sain, une injection sous-cutanée de 10 à 30 grammes de ce sucre suffit à provoquer de la lévulosurie.

Quant à l'augmentation de l'exhalation carbonique après ingestion de lévulose, elle trouve son explication dans le fait que le glucose, libéré à partir de la désintégration du glycogène lévulosique, est bien évidemment du glucose γ, glucose actif et utilisable, qui est comburé dans les tissus tout comme chez un sujet sain, en élevant le quotient respiratoire. Lorsque la glycémie est très élevée, la glycolyse tissulaire est considérablement gênée ; aussi, une partie de ce glucose n'est pas utilisée, et est éliminée par les urines en augmentant d'autant la glycosurie.

Nous venons de voir, comment le métabolisme des différents sucres a pu être connu grâce à la dépancréatisation de l'animal ; ainsi, en l'absence d'insuline, le lévulose peut être utilisé par le chien dépancréaté, alors que le glucose ne l'est plus : nous avons vu, en effet, qu'après administration de lévulose, on voit le quotient respiratoire s'élever, en outre, l'organisme contient du glycogène.

Ces faits expérimentaux ne devaient pas tarder à sortir du cadre du laboratoire, pour recevoir la sanction de la clinique, et nous allons étudier à présent les résultats des recherches sur l'utilisation du lévulose dans le traitement du diabète humain.

DEUXIÈME PARTIE

L'ARGUMENT CLINIQUE

PREAMBULE

Le traitement du diabète, en l'état actuel de nos connaissances, n'a pas la prétention de guérir cette maladie, la thérapeutique curative de cette affection étant encore inconnue à l'heure présente.

Le traitement actuel est donc essentiellement symptomatique ; il vise simplement à maintenir le diabétique dans un état de nutrition suffisant, tout en cherchant à réduire l'hyperglycémie sans tomber dans l'acidose. Depuis la découverte de la nature exacte du diabète pancréatique, avec la perversion des métabolismes qui le caractérise, les cliniciens s'en sont tenus à l'application pure et simple d'une diététique appropriée à chaque cas.

Mais, cette diététique n'a en somme jamais constitué une thérapeutique efficace du diabète grave, analogue à celui de l'animal totalement dépancréaté, et comme lui, lié à une grande insuffisance pancréatique. Tant que les cliniciens n'eurent d'autre arme à leur disposition, les succès de la clinique en matière de diabète furent rares, sinon exceptionnels.

A l'heure actuelle, l'usage de l'insuline a profondément modifié la conduite et l'efficacité du traitement, et les meilleurs résultats sont obtenus par l'association des prescriptions diététiques, et de l'opothérapie pancréatique.

Mais, dans la grande majorité des cas le diabète est moyen, et une diététique alimentaire bien équilibrée peut et doit suffire.

La question de l'établissement de la ration hydrocarbonée de ce régime reste alors le point délicat,

car alors le malade est sollicité par une double alternative : d'une part, ravitailler l'organisme en anticétogènes pour parer à une acidose possible, sans tomber dans l'excès opposé avec tous les dangers que cela comporte, et, d'autre part, assurer au régime une certaine quantité d'édulcorant, la privation de la saveur sucrée étant, de l'avis de la majorité des diabétiques, une des choses les plus dures à observer.

Nous allons voir comment de nombreux cliniciens ont trouvé dans le lévulose un aliment sucré, nutritif et thérapeutique.

LES PREMIERS TRAVAUX CLINIQUES

Nous avons vu dans l'historique de la question, au début de ce travail, comment des cliniciens furent amenés à constater empiriquement la supériorité d'utilisation du lévulose par l'organisme diabétique. Nous rappellerons brièvement leurs noms, n'ayant pas eu la possibilité de consulter *in extenso* tous leurs travaux (1).

Bouchardat (2) en 1851 fut le premier à faire prendre à des diabétiques « des herbacées qui contiennent de l'inuline au lieu de fécule » car il avait remarqué que le « sucre d'inuline » (le lévulose) n'était pas éliminé par les urines. Toutefois, Kultz (1) en 1874 approfondit la question, et ses constatations cliniques sont demeurées classiques, nous n'y reviendrons pas.

En 1885 ; Worm-Muller (20) parvint aux mêmes conclusions, à savoir que le lévulose, dans le diabète léger et même parfois dans le diabète grave, peut être complètement assimilé s'il est donné en quantité convenable.

Depuis, ces faits cliniques ont reçu mainte confirmation : Von Leyden (24) en 1893, P. Palma (10) en

(1) Nous avons à ce propos vérifié une fois de plus, la carence notoire de la Bibliothèque Universitaire d'Alger.

1894, Haycraft (9) Bohland (11), W. Hale Wite et K. Grube (83) la même année, puis De Renzi (84) en 1896, et De Renzi et Reale (25) la même année, Battistini (26) en 1897, Naunyn (8) en 1898, A. Ferrannini (85) en 1899 ont tour à tour administré du lévulose en quantité variable à des diabétiques de tous les degrés : ils ont observé dans la règle une utilisation de ce sucre.

R. Lepine (86) dans le même ordre d'idées conseillait le miel qui, nous l'avons vu, contient en général une forte proportion de lévulose ; cette auteur avait même essayé d'isoler le lévulose contenu dans le miel en soumettant ce dernier à la fermentation alcoolique, car, nous l'avons vu, la levure attaque plus vite le glucose que le lévulose, Lepine pensait aussi ce qui est assez logique, (87) que l'intégrité du foie est indispensable pour que le lévulose soit assimilé ; c'est pourquoi tous les diabétiques ne le tolèrent pas bien, car tous n'ont pas le foie normal. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de cette assertion.

En 1898, Achard et Emile Weil (81) donnaient à des diabétiques, et, d'une façon plus générale, à des malades atteints d'insuffisance glycolytique, du lévulose par voie entérale et parentérale : le sucre ainsi administré était utilisé par ces malades, comme par des sujets normaux.

Marcel Labbe (88) recherchant chez des diabétiques la valeur nutritive respective des différents sucres, écrivait en 1907 :

« Il est probable que la différence de tolérance « tient à la nature chimique des divers hydrocar- « bones qui se transforment plus ou moins facilement « et plus ou moins rigoureusement en glucose dans « l'organisme, et donnent même parfois naissance, « comme l'inuline des topinambours à des sucres « particuliers, mieux tolérés que le glucose par l'orga- « nisme des diabétiques ».

Nous avons établi dans la partie expérimentale de ce travail que le test d'utilisation d'un sucre en clinique est, d'abord l'élévation du quotient respiratoire, et ensuite, le degré de la glycogénie.

GLYCOGENIE HEPATIQUE

La glycogénie lévulosique a été étudiée chez le diabétique par de nombreux auteurs ; nous ne retiendrons que les principaux : Rausch, puis Von Nooden, (cités par MM. Desgrez, Bierry, Rathery) (91), ont montré que l'ingestion de lévulose par l'homme diabétique est suivie, tout comme chez le chien dépancréaté, de mise en réserve de glycogène.

ECHANGES RESPIRATOIRES

Mais, c'est surtout l'étude des échanges respiratoires qui permet de se rendre compte de la consommation du sucre. Nous avons vu précédemment, que chez les diabétiques, l'ingestion de glucose ne fait pas monter le quotient respiratoire comme normalement, et que, par conséquent, ce sucre c'est pas chez eux comburé comme il l'est chez l'individu sain. Achard et Desbouis (89) en 1914 ont recherché l'utilisation des différents glucides à l'état pathologique par la recherche du quotient respiratoire : ils ont pu s'assurer qu'aussi bien chez le diabétique que chez l'individu normal, il y a réellement une combustion du lévulose, car l'exhalation carbonique augmente peu de temps après l'introduction de ce sucre dans l'organisme.

A la même époque, Desbouis (21) recherchait l'insuffisance lévulotique chez les diabétiques, sans la trouver :dans trois cas, il avait administré à trois diabétiques de 57 à 58 ans, des quantités de lévulose variant de 6 à 8 grammes par la voie intramusculaire : l'exhalation carbonique s'élevait à chaque essai dans les 30 minutes qui suivaient l'injection du sucre.

Les mêmes résultats en ce qui concerne la combustion du lévulose dans l'organisme diabétique ont été obtenus au laboratoire, nous l'avons vu, par MM. Hedon (76), Lafon (16), Weintraud et Lawes (15).

Vogel, Brezina et Durig (123) constatent également qu'avec le lévulose, on observe chez le diabétique, une augmentation des échanges respiratoires plus précoce et plus forte qu'avec le glucose.

Loffler (124), faisant prendre à un diabétique 100 grammes de lévulose et encore 100 gr. sept heures après, constate une élévation du quotient respiratoire surtout importante après la deuxième ingestion.

Allen et Du Bois (126) concluent de leurs recherches qu'en général, le glucose et le lévulose produisent chez le diabétique, des réactions différentes au point de vue de l'hyperglycémie et de la glycosurie, qui doivent évidemment être attribuées à leur constitution chimique qui est différente ; mais, de plus, le lévulose donne une élévation du quotient respiratoire plus forte que ne fait le glucose.

Joslin (125) considère alors cette augmentation des échanges respiratoires à la suite d'ingestion de lévulose comme caractéristique de diabète : la prise de 50 gr. de ce sucre lui ont donné une augmentation moyenne de 17 %, d'autant plus forte que le diabète est plus grave, et d'une durée bien supérieure à celle que l'on observe chez le sujet sain.

INULINE

Les recherches concernant l'utilisation de l'inuline, génératrice de lévulose ont été également positives : Howard F. Root et Marion L. Baker (90) ont constaté que l'emploi en clinique d'artichauts de Jérusalem donne d'excellents résultats à un groupe de diabétique ; l'inuline de ces légumes ne produit pas de glycosurie, ou n'augmente pas celle-ci quand elle existe. Ces avantages proviennent évidemment de la

libération du lévulose, quoique il y ait aussi un peu de glucose formé, et augmentation de la glycémie ; l'inuline augmente le quotient respiratoire même quand il existe de l'acidose, c'est-à-dire dans les formes graves du diabète.

TRAVAUX CLINIQUES RECENTS

Enfin, les recherches cliniques contemporaines les plus démonstratives sont celles qui ont inspiré les trauvaux de MM. Desgrez, Bierry et Rathery, qui, dans une série de communications en 1922, sont revenus sur cette question en l'envisageant d'un point de vue plus pratique.

Ces auteurs ont recherché tout d'abord (91) le mode d'administration du lévulose le plus efficace, au point de vue de son action lorsqu'il y a un trouble du métabolisme ; à l'inverse de leurs devanciers, ils n'ont pas administré ce sucre par doses massives, mais par prises fractionnées n'excédant pas au total 30 grammes par jour en moyenne. De plus, se basant sur des recherches antérieures, ils ont associé au lévulose des phosphates (mélange de phosphate monocalcique, bicalcique ou tricalcique) et de vitamines, notamment le facteur B (5 grammes de levure de bière fraîche contiennent un complément suffisant du facteur B) (1).

Les travaux de MM. Desgrez, Bierry et Rathery ont porté sur : le coéfficient d'assimilation du lévulose chez le diabétique simple, chez le diabétique acidosique et en troisième lieu, concurremment avec l'insuline.

(1) Il est en effet démontré à l'heure actuelle, que l'utilisation du glucose au cours du travail musculaire, n'est complète qu'en présence de l'ion P. (*phosphagène* de P. et G. P. Eggleton). Quant à la vitamine B, elle est également indispensable au cycle de l'acide lactique (Arthur Harden (127), M. Schoen (128)), dont le rôle est essentiel dans la contraction musculaire.

DIABETE NON COMPLIQUE

Dans des cas de diabète simple, après avoir déterminé la tolérance aux hydrates de carbone, les malades sont soumis quelques jours au régime équilibré habituel. A ce moment, on examine la tolérance au lévulose de ces malades par la recherche de la lévulosurie après absorption de ce sucre.

Le taux du lévulose toléré étant connu, les sujets en observations ingèrent en supplément aux hydrates de carbone de la ration, une quantité de ce sucre représentant la dose limite légèrement augmentée. Un chiffre moyen de 30 grammes *pro die* sert de base à toutes les recherches.

En utilisant ce protocole, les auteurs établissent que chaque diabétique présente vis à vis du lévulose, une capacité d'assimilation plus ou moins marquée : chez certains sujets, la glycosurie reste indifférente à la dose du lévulose ingérée ; chez d'autres, ce sucre élève la glycosurie. à telles enseignes qu'on est obligé, pour conserver intégralement la dose de lévulose ci-dessus indiquée, de supprimer dans la ration une quantité d'hydrates de carbone telle que la glycosurie ne soit pas modifiée. Ces différences individuelles d'utilisation du lévulose ne tiendraient pas, selon des travaux modernes, comme le pensait Lepine, à un trouble exclusif du fonctionnement hépatique, mais bien à une véritable *insuffisance lévulolytique*.

SIGNIFICATION DES LEVULOSURIES

Nous avons dit plus haut que l'assimilation des trois hexoses : glucose, lévulose, galatose se fait selon un precessus spécifique pour chacun d'eux ; le corollaire de ce fait biologique est que les troubles de l'utilisation de ces mêmes sucres seront indépendants les uns des autres : l'insuffisance glycolytique ne s'accompagne pas nécessairement d'insuffisance lévulo-

lytique ; de même, les faits cliniques de « diabète lévulosurique » ne manquent pas.

Or, cette élimination spontanée ou provoquée du lévulose par les urines, serait loin d'être à tous les coups le témoin d'une insuffisance hépatique ; et Achard (92) a pu écrire à ce propos : « *que l'utilisa-* « *tion des différents sucres a lieu dans l'ensemble de* « *l'organisme, et non dans un seul organe, notam-* « *ment dans le foie comme on l'a cru souvent.*

« *L'épreuve de la glycosurie alimentaire a d'abord* « *été proposée pour explorer l'état fonctionnel du* « *foie ; or, elle explore beaucoup plus l'aptitude* « *générale de l'organisme à utiliser le glucose, que* « *celle du foie seulement. Puis, on a successivement* « *substitué au glucose, le lévulose et le galactose pour* « *cette épreuve ; et certains auteurs allemands ont* « *recherché l'insuffisance fonctionnelle du foie par* « *la lévulosurie ou la galactosurie alimentaires. Mais,* « *j'ai pu m'assurer avec* Emile Weil *et* G. Desbouis « *que ces nouvelles épreuves n'ont pas plus de valeur* « *pour l'exploration du foie, que la glycosurie ali-* « *mentaire, car, les troubles de l'utilisation de ces* « *divers sucres, quand ils existent, sont liés à l'insuf-* « *fisance de leur utilisation par l'ensemble des tis-* « *sus.* »

Doit-on regarder cette opinion d'Achard comme exclusive, et l'apparition de lévulose dans les urines doit-elle être considérée comme nécessairement le témoin d'une insuffisance lévulolytique ?

Nous ne le pensons pas.

Nombreux sont les auteurs qui ont révélé la présence de lévulose dans les urines de diabétiques : nous citerons notamment : Zimmer (92), Naunyn (8), Rohmann (93) qui ont tour à tour démontré que, dans des cas de diabète en général grave, ils avaient trouvé dans les urines à côté du glucose une certaine quantité de lévulose.

Mais Koenigsfeld en 1909 (94) explique la présence de lévulose dans les urines de la manière suivante : il suffit en effet selon lui que les urines soient devenues alcalines (par l'usage abondant d'alcalins) pour qu'une partie du glucose qu'elles contiennent, se transforme *in situ* en lévulose. D'où la règle de ne pas rechercher le lévulose par la polarimétrie lorsque les urines sont alcalines.

De fait, Borchardt (95) caractérisant ce sucre par une méthode personnelle, montre que, contrairement aux assertions de nombreux auteurs, l'urine des diabétiques ne contient jamais de lévulose.

Quoiqu'il en soit, l'apparition de lévulose dans les urines d'un diabétique présentant le tableau de l'insuffisance pancréatique interne avancée, n'a rien qui doive surprendre ; dans un cas semblable, il y a, dans la règle, des modifications profondes du fonctionnement de la cellule hépatique, dont le degré d'insuffisance plus ou moins grande pourrait être précisément mesuré par la lévulosurie observée.

Mais un pareil phénomène implique l'entrée dans l'organisme de ce sucre lévogyre ; nous allons étudier maintenant les cas où le lévulose apparaît dans l'urine indépendamment de l'ingestion d'hydrates de carbones lévogyres.

Ces cas de lévulosurie pure ne sont pas une rareté : des publications à ce sujet ont été signées par Seegen (4), par May (103), qui relatait en 1896 l'observation d'un malade de 16 ans qui présenta une lévulosurie importante liée à des troubles polynévritiques, qui cessèrent rapidement avec un régime privé d'hydrates de carbone ; Lepine (96), Lambrior (97), Neubauer (98), Marie et Robinson (99) qui relatent deux cas de lévulosurie pure accompagnée d'état mélancolique et d'impuissance, et qui s'améliorèrent avec une rapidité extraordinaire à la suite de la suppression des hydrates de carbone du régime alimentaire.

Mais, aucun des cas signalés par ces auteurs ne s'accompagnait des signes cardinaux du diabète glycosurique : polydypsie, polyphagie, amaigrissement etc...

Enfin, aucun ne donne, dans cette série de travaux, d'indications concernant les échanges respiratoires.

Que conclure d'un tel exposé ?

Il semble bien que les deux opinions soient conciliables : l'apparition d'une lévulosurie au cours d'un diabète pancréatique typique doit évidemment être rapportée à une insuffisance lévulolytique, mais seulement lorsque après administration de sucre lévogyre, le quotient respiratoire reste bas. En est-il de même dans tous les cas ? Nous avons vu que la diminution de l'insulino-sécrétion, trouble basal du diabète, n'affecte que fort peu le métabolisme du lévulose ; et aucun procédé expérimental analogue à la pancréatectomie vis-à-vis du glucose, n'a permis à ce jour de provoquer à volonté chez l'animal une intolérance élective au lévulose. L'histoire de l'insuffisance lévulolytique, considérée comme une entité clinique reste donc à l'étude.

Par contre, le rôle de premier plan que joue le foie dans l'utilisation du lévulose, tel que nous l'avons étudié dans la première partie de ce travail, nous paraît, même chez les diabétiques, le plus souvent responsable des lévulosurie. La sensibilité du foie vis-à-vis de cet hexose lui a même fait donner la préférence, on le sait, par de nombreux cliniciens lorsqu'il s'agit d'explorer l'état de cet organe : c'est ainsi que Noel Fiessinger et Walter (104) utilisent classiquement depuis longtemps le miel dans leurs recherches de la fonction glycogénique, et que toute une série de travaux récents montrent la supériorité du lévulose en matière de dépistage de l'insuffisance hépatique (Ferranini (105), Issac S. (57), King Gordon (106) etc...).

Nous considèrerons donc jusqu'à nouvel ordre, avec LEPINE (87) que les cas d'intolérance au lévulose observés parfois chez certains diabétiques, relèvent à priori d'une insuffisance hépatique, sauf lorsque l'étude des échanges respiratoires, seul procédé d'étude clinique actuel de la consommation d'un sucre, aura démontré une insuffisance élective de la levulolyse.

DIABETE ACIDOSIQUE

Nous avons vu précédemment comment, chez le diabétique, par suite de la mauvaise utilisation du glucose, le métabolisme des acides aminés et des acides gras, aboutissait à la mise en liberté des corps cétoniques.

MM. DESGREZ, BIERRY et RATHERY se sont demandé si tous les sucres assimilables avaient un pouvoir anticétogénique égal ; et ont recherché leur influence sur l'excrétion des corps acétoniques, notamment celle du lévulose sur l'acide β oxybutyrique, cétogène primordial, ainsi que nous l'avons déjà dit.

Le protocole expérimental était le même que précédemment : doses journalières de 30 à 40 grammes de lévulose par prises fractionnées, additionnées de phosphates et de facteur B. En outre, les sujets acidosiques en expérience recevaient une quantité de corps gras supérieure à la ration habituelle de façon à solliciter l'hyperexcrétion de l'acide β oxybutyrique. Des nombreux essais pratiqués par ces auteurs (certains portant sur une durée de 8 mois) avec le glucose et le lévulose (100) et (101), il ressort que l'emploi du sucre lévogyre chez le diabétique, prévient et combat d'une manière efficace l'élimination de l'acide β oxybutyrique (et de ses dérivés), et que *son pouvoir anticétonique est nettement supérieur à celui du glucose.*

Comment peut-on interpréter ce fait ?

Si la théorie du glucose γ, sorte de « *glucose à l'état naissant* » entrevu par LEPINE et dont les qualités certaines étaient attribuées au glycogène par EHRLICH, telle que nous l'avons exposée plus haut, est exacte, on peut, à la suite de MARRIOTT (cité par MM. DEGREZ, BIERRY et RATHERY) envisager les faits dans l'ordre suivant : étant donné que l'organisme acidosique élimine de façon élective la forme gauche seulement de l'acide β oxybutyrique, alors qu'il brûle la forme droite de ce même acide, MARRIOTT émet l'hypothèse que le métabolisme de l'acide β oxybutyrique est conditionné par le glucose γ qui fait défaut, nous le savons, chez le diabétique. Cette hypothèse se justifie par le rôle anticétogénique manifeste du lévulose administré au diabétique acidosique : ce sucre, réalisant la glycogénie en l'absence d'insuline, va permettre la mise en circulation dans les humeurs, de glucose γ provenant de la désintégration incessante du glycogène lévulosique, qui améliorera dans une proportion souvent importante (voir 91) la céto-acidose du diabétique ainsi traité.

LEVULOSE ET INSULINE DANS LA CETO-ACIDOSE

La mise en pratique des traitements insuliniens a, nous l'avons dit, transformé le pronostic du diabète ; l'hormone pancréatique, administrée à doses convenables et répétées, détermine une élévation de la tolérance hydrocarbonée, et, comme corollaire, une chute de l'excrétion de l'acide β oxybutyrique et de ses dérivés : acide acétylacétique et acétone. L'acidose ainsi enrayée, il en résulte une amélioration considérable de l'état général.

Mais, l'usage clinique de l'insuline ne devait pas tarder à révéler à ceux qui l'expérimentaient, un inconvénient sérieux : le pouvoir glycorégulateur de

cette hormone est en effet éminement passager, et s'atténue peu de temps après son administration, ce qui fait qu'elle doit être constamment renouvelée. (114)

On dut, dès lors, rechercher à favoriser et à prolonger cette influence passagère de l'insuline par une diététique appropriée. C'est ainsi que MM. Desgrez, Bierry et Rathery ont recherché si l'introduction dans le régime, du lévulose associé à l'ion phosphore et à la vitamine B, ne maintiendrait pas la tolérance hydrocarbonée augmentée par l'insuline.

Leurs nombreuses expérimentations cliniques dans ce sens devaient être couronnées de succès (110 et 111) : les malades mis en expérience montrèrent que l'action favorable de l'insuline, sur l'acidose notamment, qui ne dure habituellement que deux ou trois jours, était prolongée d'une durée sensiblement double lorsqu'on ajoutait au régime fixe une certaine quantité de lévulose (à déterminer selon les cas) et de facteur B. En contre-épreuve, le régime restant le même, les auteurs voyaient augmenter rapidement l'excrétion des corps acétoniques, après suppression du lévulose et de la levure.

Tout récemment en 1930, la question du lévulose associé à l'insuline dans la cure de l'acidose diabétique a été reprise par Puésko et Othmar. Ces auteurs constatent que, lorsqu'ils administrent *per os* (113) seulement 10 grammes de lévulose 4 heures après une injection de 40 unités cliniques d'insuline, ils obtiennent un résultat thérapeutique des plus remarquables ; en utilisant la voie veineuse pour l'administration de ce sucre (20 cc. d'une solution à 50 %) (112) les mêmes auteurs constatent également que l'action de l'insuline injectée simultanément amène une amélioration importante et durable de l'élimination des corps cétoniques.

ANALYSE CRITIQUE DES RECHERCHES CLINIQUES CONTRADICTOIRES

Ces propriétés du lévulose ont été fortement contestées par certains auteurs, en tête desquels il convient de citer : M. Marcel Labbe (107, 108 et 109).

Nous n'analyserons pas dans le détail les publications de cet auteur, ni les mises au point qu'elles ont entraîné de la part de MM. Desgrez, Bierry et Rathery (101 et 110) ; les considérations qu'ils invoquent de part et d'autre dépasseraient le cadre de ce travail.

Mais, la raison primordiale qui nous paraît intervenir dans les divergences d'opinion de ces auteurs, outre des différences dans la technique et le protocole d'administration aux diabétiques du lévulose, nous paraît résider avant tout dans l'ignorance où nous sommes de l'étiologie du diabète.

Le rôle de l'insuline dans le métabolisme du glucose paraît actuellement éclairci ; mais, quelle est la cause, ou plutôt quelles sont les causes capables de supprimer ou d'altérer quelque jour la sécrétion de cette hormone ? On peut incriminer à l'origine d'un diabète, et avec autant de chances un dysfonctionnement du pancréas, mais aussi du foie, du système nerveux, des surrénales, de l'hypophyse, du corps thyroïde, de la rate et même des glandes génitales, car nombreux sont les cas de biabète clinique dit « pancréatique » qui ne révèlent à l'autopsie aucune lésion macroscopique ni microscopique des îlots de Langerhans.

Comment dès lors, en l'absence d'une commune mesure, d'un test clinique (qui pourrait être, entre autre, le dosage de l'insuline dans le sang circulant) établir des comparaisons entre des malades présentant, certes, des troubles analogues de la glycorégulation et suivant une évolution presque comparable

(encore serait-il bon de savoir pourquoi les uns sont du type « grave », d'autres du type « bénin », certains, du type « gras » et d'autres du type « maigre ») mais chez qui la cause de l'hypoinsulinémie demeure mystérieuse ?

En l'absence de la certitude pathogénique où nous cantonne notre ignorance actuelle de l'origine de la maladie diabétique, nous allons voir comment, en partant des données contenues dans ce travail, on peut concevoir le mécanisme différentiel du lévulose et du glucose dans l'organisme diabétique, et pourquoi le lévulose doit être recommandé.

TROISIÈME PARTIE

ESSAI D'INTERPRÉTATION DE CE QUI PRÉCÈDE

Ainsi que le laissait prévoir le bilan expérimental du lévulose chez le sujet normal et chez le sujet diabétique, nous venons de voir que l'emploi en clinique de ce sucre a donné à ceux qui l'utilisèrent la grande satisfaction d'améliorer l'état et le sort de leurs malades.

L'administration du lévulose apparaît donc comme une directive séduisante pour l'établissement de l'équilibre du régime.

Il nous faut maintenant étudier comment on peut concevoir le mécanisme intime du métabolisme du lévulose dans l'organisme pathologique, par quel processus ce sucre cétosique est utilisé par le diabétique de préférence au glucose, le sucre le plus répandu de l'organisme.

Tout semble graviter autour de ce fait expérimental et clinique : *le lévulose chez le diabétique, fait du glycogène, alors que le glucose n'en fait pas.* Nous avons vu précédemment comment s'explique la supériorité des cétoses sur les aldoses qui, au cours des réactions chimiques dont l'aboutissant est le glycogène hépatique, conservent un métabolisme intact même en l'absence de l'insuline ; nous avons vu enfin cette sorte de monopole du foie sur le cycle du lévulose, nouvelle preuve d'une plus grande facilité d'utilisation, nous n'y reviendrons pas.

Quelle que soit l'intensité d'un diabète, il est indiscutable que le trouble basal, l'insuffisance glycolytique, n'est jamais absolue : la différence fonda-

mentale entre le diabète humain et le diabète expérimental réside précisément dans le fait que l'animal totalement dépancréaté n'a plus du tout d'insuline à sa disposition, alors qu'en clinique, on n'assistera jamais, même dans des cas de diabète intense, à une incapacité absolue d'utilisation du glucose, car il reste toujours plus ou moins d'insuline physiologique en circulation ; un pareil degré d'insuffisance glycolytique voisin de l'absolu, serait donc un phénomène incompatible avec les faits d'observation courante, car, même chez le diabétique grave, chaque fois qu'un muscle se contracte, il consomme inévitablement du glucose, et nous avons vu que, lorsque l'organisme n'en trouve pas à sa disposition à l'état libre, il est de taille à démembrer ses propres mélocules protidiques pour s'en procurer, même au risque de s'intoxiquer.

Nous appellerons donc : « *capacité glycolytique* » ce besoin en sucre de l'organisme, et son aptitude à l'utiliser dans ses tissus.

Cette notion fondamentale du métabolisme hydrocarboné apparaît comme une quantité éminemment variable en fonction de nombreux facteurs : le principal, c'est le besoin d'un apport énergétique exigé par le maintien de la température, et surtout par les demandes en combustible nécessaire à l'activité musculaire. On a établi expérimentalement que le diabétique peut maintenir son équilibre nutritif avec un apport alimentaire exprimé en calories-glucose inférieur à celui d'un sujet normal : un chiffre moyen de 30 calories par kilogramme de poids est en effet suffisant, pour qu'un diabétique d'activité moyenne assure son équilibre végétatif, alors qu'un individu normal exige plus de 40 calories en moyenne par kilogramme de poids.

On voit donc que, quoique abaissée, la capacité glycolytique n'en existe pas moins chez le diabétique,

et l'excédent du glucose inutilisé par ses besoins, mesure l'insuffisance glycolytique.

Dès lors, la supériorité du lévulose, sucre d'épargne, apparaît de façon évidente : lorsque le diabétique absorbe du glucose, la masse totale du sucre ingéré passe dans la circulation ; une partie seulement, la plus faible, celle qui a pu subir la γ transformation (selon le degré de l'hypoinsulinémie) et devenir active, va saturer extemporanément la capacité glycolytique, tandis que le reste demeurant dans le sang sous forme inactive, et n'étant mis en réserve ni par le foie, ni par aucun autre organe, va augmenter la glycémie, et sera éliminé par le rein dans les urines.

Au contraire, le lévulose absorbé par le diabétique, est, dans un premier temps polymérisé dans le foie et mis en réserve sous forme de glycogène. Dans des temps ultérieurs, et au fur et à mesure des demandes, la réserve glycogénique va, par sa désintégration progressive en γ glucose, subvenir aux besoins de l'organisme en combustible sucré, et équilibrer ainsi en permanence la capacité glycolytique. C'est donc avant tout, on le voit, sur la notion de répartition *dans le temps* des expéditions aux tissus de leur ration en glucose, que réside l'incontestable supériorité du lévulose dans le ravitaillement en hydrocarbone chez le diabétique.

Cette notion est fondamentale, car elle guidera l'administration de ce sucre en clinique.

Dans le régime alimentaire, nous avons vu qu'il se présente sous des formes variées : inuline de certains légumes, sucre interverti du miel et de nombreux fruits. La « cure » au lévulose est agréablement complétée par la prise de petites doses de ce sucre, fractionnées et échelonnées au cours du nychtémère, ne dépassant pas, dans les cas moyens, un maximum de 30 grammes, qui rendront infiniment plus supportable au malade le régime équilibré de fond, en lui permettant de sucrer à sa guise, ses aliments.

CONCLUSIONS

1° Le lévulose, sucre cétosique, est au cours du métabolisme normal des glucides, utilisé par l'organisme, qui le fixe, sous forme de glycogène, et l'utilise, après désintégration de ce dernier en glucose, en le brûlant dans ses tissus.

2° Dans l'organisme diabétique, le lévulose accomplit son cycle physiologique en l'absence de l'insuline, et est utilisé comme le glucose chez l'individu normal, en enrichissant le foie, en glycogène, ce qui a pour effet d'améliorer la nutrition hydrocarbonée : c'est là le rôle nutritif du lévulose.

3° Le rôle thérapeutique de ce sucre s'affirme, lorsque, associé au facteur B et à l'ion P et le cas échéant, à l'insuline, il permet le rétablissement normal de la désintégration des protides et des lipides, et figure ainsi comme l'anticétogène de choix.

4° Sa saveur agréablement sucrée en fait un édulcorant à recommander, de très loin préférable aux produits synthétiques usuels plus ou moins toxiques, tels que la saccharine.

Vu : Le Président de Thèse,
LEBON.

Vu : Le Doyen,
LEBLANC.

Vu et Permis d'Imprimer :
Alger, le 6 avril 1932.
Le Recteur,
TAILLIART.

BIBLIOGRAPHIE

A

114. Aubertin. — *L'Insuline.*
92. Achard. — Académie de médecine, 31 octobre 1922.
19. Achard. — *L'insuffisance glycolytique,* Paris Médical, 5 avril 1913.
81. Achard et Weil. — *Archives de médecine expérimentale,* IX, 1898.
89. Achard et Desbouis. — *Recherches sur l'utilisation des sucres à l'état pathologique.* Arch. de méd. exp. et d'anat. path. Mars 1914.
64. Achard, Ribot et Binet. — *L'hyperglycémie provoquée dans les altérations pancréatiques expérimentales.* C. R. de la Sté de biologie, 1919.
58. Achard. — *Troubles des échanges nutritifs,* p. 39.
127. Allen et Du Bois. — *Arch. Int. de Méd.,* T. XVII, page 1.010, 1916.

B

26. Battistini. — *Arch. ital. di Clinica médica,* 1897.
79. Baumgarten. — *O. Ein Beitrag. zur Kenntnis des D. M.* Zeitschr. fur Exp. Path, und Ther. 1905.
119. Benetid et Carpenter. — *Carnegie Inst. of Washington.* Pub. n° 136, 1910.
30. Bernard (Claude). — *Leçons sur le diabète et la glycogénie animale,* 1897.
31. Berthelot (Daniel). — *Les effets cliniques des U. V.* — Revue générales des sciences, 30 avril 1911.
35. Bierry et Portier. — *Recherches sur l'Inuline.* C. R. Sté de biologie, 5 mai 1900.
30. Binet (L.) (Achard et). — *Recherche clinique de l'insuffisance glycolytique par les échanges respiratoires.* C. R. Sté de biologie, 10 juin 1922.
51. Bodansky-Meyer. — *The action of hydrazine and some of its derivatives in producing liver injury as measured by the effect of laevulose tolerance.* Texas scholl of med. galveston Journal of biol. 1924.
11. Bohland. — *Thérap.* Monatshefte 1894.
23. Brocard (Marcel). — *L'utilisation des hexoses dans la nutrition.* Journal de physiologie et de patho. générales, 1902, p. 41.

C

71. Camis M. — *Manière de se comporter de quelques sucres circulant dans le cœur isolé.* Archiv. di farmacol. sperimentale 1913 T. 15, p. 485.

37. Carpenter Thorne M. — *The metabolic effect of enemata of alcohol dextr. and lev. in humans.* Proc. of the nat. Acad. of sciences U.S.A., 1926.

32. Chauveau. — *Traité de physiologie normale et patho.* (Roger et Binet), T. VIII.

52. Corley, Ralph C. — *Tolerance for laevulose in several types of experimentally produced liver injury.* Proc. soc. exper. biol. a. med. 1928.

74. Cruickshank et Patterson. — *The sugar consomption in the surviving normal and diabetic heart.* J. of physiol. 1913 T. 47, p. 381.

D

21. Desbouis. — *Insuffisance glycolytique, insuffisance pancréatique.* Thèse Paris, 1914.

41. De Meyer. — *Relations entre la sécrétion interne du pancréas et la glycogénie hépatique.* Arch. internationales de physiol., 5 mars 1910.

100. Desgrez, Bierry et Rathery. — *Diabète, acide β oxybutyrique et lévulose.* C. R. Acad. des sciences, 2 octobre 1922.

91. Desgrez, Bierry et Rathery. — *Le lévulose dans le traitement du diabète.* C. R. Acad. de médecine, 31 octobre 1922.

110. Desgrez, Bierry et Rathery. — *Hydrates de C., régimes équilibrés dans le diabète.* C. R. Acad. de méd., 21 novembre 1922.

101. Desgrez, Bierry et Rathery. — *Rôle du lévulose dans l'acidose.* C. R. Acad. de méd., 2 janvier 1923.

111. Desgrez, Bierry et Rathery. — *Insuline, Lévulose et traitement diététique du diabète.* C. R. Acad. de méd., 1923.

115. Desgrez, Bierry et Rathery. — *Utilité de la vitamine B et du Lév. dans la cure par l'insuline.* C. R. Acad. des Sciences, 22 octobre 1923.

84. De Renzi. — *Congr. Ital. de Méd. int.* 1896.

25. De Renzi et Reale. — *Semaine Médicale,* 1896, p. 444.

121. Durig et Lusk. — Cités par M. Labbé et H. Stévenin, « *Le métabolisme basal* », p. 206.

F

105. Ferrannini. — *Riforma médica,* 6 septembre 1902.
85. Ferrannini. — *Policlin.* 1er novembre 1899.

G

33. Green. — *Ann. of botany,* 1888.

H

46. Hale. — *Americ. jour. of. physiol.* 1907.
27. Hale-White. — *Guy's hospital reports,* 1903.
83. Hale-White et K. Grube. — *Ueber die Anwendung der lavulose bei D. M. Zeitschr. f. Klin. Méd.,* 1894.
12. Hanriot. — C. R. Acad. des Sciences, 1902.
128. Harden Arthur. — *La fermentation alcoolique* (*Questions biologiques actuelles,* Hermann et fils, Paris, 1913).
9. Haycraft. — *Zeits. f. physiol. chemie* Bd. XXIX, 1894.
7. Hedon E. — *Travaux de physiologie,* Montpellier 1898, p. 122.
76. Hedon E. — *Sur la consommation du sucre chez le chien après l'extirpation du pancréas.* Arch. de physiol. norm. et pathol., 1893.
78. Hedon E. — *Le diabète pancréatique.* Travaux du laboratoire de physiol. de Montpellier, 1898.
82. Hedon E. — *La survie du chien dépancréaté.* Deux mémoires au Journal de physiol et patho. gén., mars 1927, mars 1930.
50. Hornemann et Curt. — *Uber den Zuckerstoffwechsel phlorhydzindiabetischer hungerhunde nach zufuhr von dextr. und Lavulose.* Zeits. f. d. ges. exp. med. Bd. 37 H ½, S. 56 - S. 57, 1923.
90. Howard F., Root, Marion L. Baker. — *Inulin. and artichokes in the treatment of diabetes.* Arch. Intern. de méd., juillet 1925.

I

117. Irvine. *J. C.* — *Journ. chem. Soc.* T. 123, pfl 898, 1923.
57. Isaac S. — *Theoretiches und klinisches zür stellung der lavulose im stoffwechsel.* Med. klin. Jg. 16 - Nr. 47 - S. 1207 bis - 1920.

43. Isaac S. . . *Ueber die unwandlung von lavulose in dextr. in der künsteich durchstromters leber.* Zeitschr. fur physiol. chemie, LXXXIX, 1914.

J

120. Johanson. — *Skand. arch. of Physiol.* 1898. T. VIII, p. 85.
126. Joslin. — *Carnegie Inst. of Washington.* Pub. n° 322, 1925.

K

39. Kausch et Socin. — *Archiv. fur exp. pathol.*, T. XXXI, 1893.
106. King, Gordon. — *A Study of the laevulose tolerance test for hepatic efficiency.* Lancet, 212 - 1927.
65. Knowlton et Starling. — *Exper. on the consumption of sugar in the normal and the diabetic heart.* Journal of physiol. 1912.
94. Koenigsfeld H. — *Zur klinik und Pathogénèse der lavulosurie beim D. M.* Zeitschr. fur klin. méd. LXI, 1909.
1. Kultz. — *Pathol. und therapie des D. M.* Bd 1, p. 130 Marburg, 1874.

L

88. Labbé (Marcel). — *Soc. Méd. des hop. de Paris,* 8 mars 1907.
107. Labbé M., Stevenin et Nepveux. — *Un cas de jeune volontaire.* Bul. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 29 juin 1922.
108. Labbé M. — *L'acidose du jeûne et l'acidose diabétique.* C. R. Acad. de méd., 5 décembre 1922.
109. Labbé M. — *L'emploi du lévulose chez le diabétique.* C. R. Acad. de méd. 7 novembre 1922.
16. Lafon. — *Recherches expérimentales sur le diabète.* Thèse Bordeaux, 1906.
97. Lambrior. — *Revue de Médecine* 1906, p. 750.
62. Lanyi. — Andor. *Uber den milchsaüregehalt des blutes nach zufuhr von lavulose.* Majyar orvosi Arch. 1926.
96. Lepine R. — *Semaine médicale* 1892, p. 353.
86. Lepine R. — *Faut-il permettre l'usage du sucre aux diabétiques ?* Semaine médicale 1900, p. 425.
66. Lepine et Barral. — C. R. Acad. des sciences, 1891.
87. Lepine R. — *Semaine médicale,* 30 avril 1901.

29. Lepine R. — *Le diabète sucré.*
77. Lepine R. — *Le sucre du sang.*
24. Leyden. — *Deuts Médiz. Zeitung* 1893.
67. Locke F. S. — *Die wirkung der metalle des blutplasmas und verschiedener zucker auf das isolierte saügeshierherz.* Centralblatt F.; physiol. 1901, p. 670.
125. Loffler. — Cité par M. Labbé et H. Stévenin, « *Le métabolisme basal* ».
72. Loewi et Weselko. — *Ueber den kohlemydratumvatz des isolierten werzens normalen an diabeticher thier.* Arch. f. d. g. physiol. 1914, p. 163.
5. Luchinger. — *Pfluger's archiv.* Bd. VIII, 1875.
118. Lundsgaard et Hoboll. — *Journal of biochemie.* T. 62, p. 453, 1925.
123. Lusk. — *Elements of Ss. of Nutrition.* Philadelphia, 1919.

M

73. Mac Lean et H. Smedley. . . *The utilisation of differents suggars by the normal heart.* Journal of physiol. t. 45, p. 912, 1913.
48. Mann, Franck C. et Jess L. Bollman. — *The relation of the liver to the utilizationof laevulose.* American journal of physiol. 93, 1930.
99. Marie et Robinson. — *Bulletin de la Sté médicale des Hôpitaux de Paris,* 1897.
103. May R. —*Laevulosurie.* Deutsch. arch. f. klin. med. 1896.
63. Mering (Von) et Minkowski. — *Diabetes mellitus nach pankreasextirpation.* Centralblatt für klin. médizin. 1889.
3. Minkowski O. — *Unter suchungen über den D. M. nach extiruation des pankréas.* Archiv. für experim. pathol. und pharmakol. T. XXXI, p. 154, 1893.
80. Moschini A. — *Azione di alcussi monosaccaridi e disaccaridi, somministrati per via gastrica sulla ipoglicémia da insulina.* Boll. soc. med. clin. di Pavia, 1924.

N

56. Nagasuye, Shu. — *Expérimentele unter suchungen über die assimilation der lavulose, galactose, und der glycose bei hunger und eiweisfettdiat.* Med. klin. kis. um. Tokio. Journal of bioch. 1925.
42. Nakaseko. — *American journal of physiol.* IV, 1900.
8. Naunyn. . . *Der diabetes mellitus.* Vienne, 1898.
98. Neubauer. — *Munch. med. wochenschr.* 1905.

70. P. Neukirch et P. Rona. — *Beitrage zur physiol. des isolierten sauge thurherzens.* Archiv. f. d. ges. physiol. T. 148, p. 285, 295, 1912.
104. Noel Fiessinger et Walter. — *L'exploration fonctionnelle du foie.*

O

49. Otto (Jacob). — *In Dictionnaire de Physiologie,* article « glycogène », par Pfluger.

P

10. Palma. — *Prager zeits. f. heilkunde* Bd. XV, 1894.
54. Pflugers. — Archiv. Bd. CXXI, 1908.
59. Portier. — C. R. Sté de biol. 7 février 1903. *Recherches sur la glycolyse in vitro.*
112. Puesko-Othmar. — *Intravenose Lavulose injectionem und insuline in ihrer ein wirkung auf die ketonkorter bei D. M.* — Z. Klin. Med. 112-1930.
113. Puesko-Othmar. — *Die verandursngen des ketonkorperspiegels inter der einflus per oraler lavulose gaben und in kombination mit insulin injektionem bei D. M.* — Z. Klin. Med. 112, 1930.

R

34. Richard. — C. R. Sté de biologie, 5 mai 1900. — *Inuline et glycogène.*
17. Richet Ch. et Hanriot. — C. R. Acad. des sciences, 1892.
93. Rohmann. — *Pfluger's archiv.* Bd. XLI.
60. Rose M. I., Giragossintz G. et E. L. Kistein. — *The formation of lactic acid. following the administration of glucoseet levulose* (Med. sch. Berkley-California). Proc. soc. exper. biol. a. med. 1930.
22. Rouillard. — *Etude sur l'utilisation des sucres dans l'organisme.* Thèse Paris, 1919.

S

44. Sachs H. — *Zeitschr. für klin. med.* 1900.
6. Salomon. — Centralbl. f. d. med. wiss. 1874.
75. Sandmeyer W. — *Ueber die folgen der partiellen pankreasexstirpationel beim hunde.* Zeitschr. für Biol. 1894.
69. F. Schiassi. — *L'action de certains sucres sur la circulation des animaux à sang froid.* Arch. int. physiol. T. 12, p. 449-463, 1912.

129. Schoen M. — *Le problème des fermentations* (Monographies de l'Institut Pasteur, Masson, à Paris, 1926).
4. Seegen. — *Der diabetes mellitus.* Berlin, 1893.
45. Sehrt. — *Zeits f. klin. med.* Bd. LVI, 1905.
53. Steinberg J. S. — *Zur frage der assimilation der lavulose.* Pfluger's arch f. d. ges. physiol. Bd. 217, 1927.

T

61. Tercatti E. S. — *Lyse du glucose et du lévulose chez le chien normal et dépancréaté.* Sté de biol. de Rosario, 22 octobre 1927.
68. Tysebaert J. — *Contribution à l'étude de l'action des sucres sur le cœur isolé de tortue.* Arch. int. physiol. T. 12, page 149, 1912.
116. Tanret. — C. R. Acad. des sciences, T. 120, page 1.060, 1895.

V

18. Verzar F. — *Die verbrennung des zuckers im pankréas-diabètes.* Biochemische zeitschr. 1914.
122. Verzar. — *Biochem. Zeits.* III, 1913, p. 1.404.
124. Vogel, Brezina et Durig. — Cités par M. Labbé et H. Stévenin, « *Le métabolisme basal* ».
13. Voit et Pettenkofen. — *Ueber den stoffverbrauch bei der zuckerharnrhur* (Zeitschr. für biol.), 1867.
40. Voit C. — *Zeitschr. für biol.* XXVIII, 1894.
14. Von Mering et Kuntz. — *Pfluger's archiv.* T. XXXII.
28. Von Noorden. — *Die zuckerkrankheit* Berlin 1907.

W

15. Wein Traud et Lawes. — *Ueber den respiratorischen stoffwechsel eines diabétischen hundes nach pankréasextirpation.* Zeitschr. für physiol. chemie 1894.
102. Winter et Smith. — *Journal of physiol.* T. 57, p. 100, 1923-
55. Wohl. — *Berichte d. dent. chem.* Gesell Bd. XXXIII, 1893.
20. Worm-Muller. — *Die bestimmung des traubenzuckers im harn.* Archiv. der ges. physiol. 1885.

Z

92. Zimmer. — *Deuts. Med. Wochenschr.* 1896.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 15
Historique 17

Première Partie : l'argument expérimental

Préambule 21

Chapitre I. L'organisme normal

Propriétés générales des glucides 23
Nomenclature des glucides 25
Qu'est-ce que le lévulose ? 26
Sources d'apport du lévulose dans l'organisme 28
Fruits 28
Miel 29
Inuline 30

Métabolisme général du lévulose

Etape gastro-intestinale 31
Etape portale 34

Rôle du foie

Glycogémie lévulosique 35
Glycogémie lévulosique dans les tissus 40
Lévulolyse tissulaire 41
Phénomènes intrahépatiques de la glycogémie lévulosique 44
Désassimilation du glycogène 47
Acide lactique et lévulose 49

Chapitre II : l'organisme diabétique

Qu'est-ce que le diabète ? 53
Insuffisance glycolylique 54
Insuffisance glycolylique et insuffisance pancréatique.. 54
Diabète pancréatique expérimental 56
Hyperglycémie 56
Symptomes généraux 57

Echange respiratoires 57
Anathomie pathologique 58
Physiologie pathologique du diabète expérimental 58
Rôle du pancréas. Insuline 59
Cycle pathologique en glucose 59
Mécanisme de l'insuffisance glycolytique 62
Conséquences humorales de l'hyperglycémie 64
Acidose diabétique 65
Cycle des autres glucides 68
Cycle du lévulose 69
Interprétation de l'utilisation du lévulose dans le diabète 72

Deuxième partie : l'argument clinique

Préambule 75
Les premiers travaux cliniques 76
Glycogémie hépatique 78
Echanges respiratoires 78
Inuline 79
Travaux cliniques récents 80
Diabète non compliqué 81
Significations des lévulosuries 81
Diabète acidosique 85
Lévulose et insuline dans la cito-acidose 86
Analyse critique des recherches cliniques contradictoires 88

Troisième partie

Essai d'interprétation de ce qui précède 91
Conclusion 95
Bibliographie 97